

Sara Letícia Kretzer

**INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA CATARINA:  
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CANDIDEMIA NO PERÍODO  
DE JANEIRO DE 2009 A DEZEMBRO DE 2013**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Saúde Coletiva da Universidade  
Federal de Santa Catarina como  
requisito parcial para a obtenção do  
Grau de Mestre em Saúde Coletiva,  
área de concentração Epidemiologia.  
Orientador: Prof. Dr. Emil Kupek  
Coorientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos  
Santos

Florianópolis  
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Kretzer, Sara Letícia

Infecções relacionadas à assistência à saúde em hospital  
universitário de Santa Catarina : perfil epidemiológico de  
candidemia no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013  
/ Sara Letícia Kretzer ; orientador, Emil Kupek ;  
coorientador, Jairo Ivo dos Santos. - Florianópolis, SC,  
2015.

120 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva.

Inclui referências

1. Saúde Coletiva. 2. Epidemiologia. 3. Infecção  
Hospitalar. 4. Candidemia. 5. Fatores de risco. I. Kupek,  
Emil. II. Santos, Jairo Ivo dos. III. Universidade Federal  
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Coletiva. IV. Título.

Sara Leticia Kretzer

**INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA CATARINA:  
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CANDIDEMIA NO  
PERÍODO DE JANEIRO DE 2009 A DEZEMBRO DE 2013**

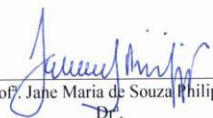
Dissertação aprovada e julgada adequada para obtenção do Título  
de Mestre (a) e pelo Programa Pós-graduação em Saúde Coletiva

Florianópolis, 18 de Agosto de 2015.

Prof. Rodrigo Otávio Moretti Pires, Dr.  
Coordenador do Curso

**BANCA**

  
Prof. Emil Kupek, Dr.  
UFSC (Orientador)

  
Prof. Jahe Maria de Souza Philippi,  
Dr.  
UFSC

  
Prof. Alcides Milton da Silva, Dr.  
UFSC

  
Prof. Liliete Canes Souza, Dr.  
UFSC



Dedico este trabalho aos pacientes e usuários do Hospital  
Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago.



## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a Deus, pelas oportunidades que permitiram a realização deste trabalho.*

*Ao meu amado Gabriel, pela compreensão e pelo amor incondicional.*

*Ao meu querido Alexandre, pela paciência e apoio durante os meus infundáveis dias de mestranda.*

*Aos meus adorados pais, irmãs e amigos, que muito me ensinaram com suas atitudes e palavras.*

*Aos meus estimados companheiros Giuseppe e Ralph, pelos momentos de estudo compartilhados.*

*Ao meu generoso orientador Prof. Dr. Emil Kupek, pela confiança, pela gentileza, por acreditar na relevância deste trabalho, me aceitando como orientanda e contribuindo na realização desta tarefa.*

*Ao meu caro coorientador Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos, pela inspiração, pelo estímulo e parceria neste trabalho.*

*Aos professores que participaram de minha formação acadêmica e profissional, muito obrigada pelos ensinamentos.*

*Aos meus parceiros de mestrado, pela troca de experiências e conhecimentos.*

*Aos professores da banca examinadora que colaboraram no processo de qualificação e de defesa, pelas suas inestimáveis contribuições.*

*Aos colegas e colaboradores do HU, pela ajuda e cooperação.*

*A todos, muito obrigada!*





*“Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar.”*

*Esopo*



## RESUMO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade hospitalar, com elevados tempo de internação e custos de tratamento. As infecções de corrente sanguínea representam uma das principais causas de infecções nosocomiais e, portanto, são alvos prioritários das medidas de controle e prevenção. As leveduras *Candida* têm grande importância devido à alta frequência que podem colonizar e infectar os seres humanos e disseminar a infecção através da corrente sanguínea (candidemia). As espécies *Candida* têm propriedades específicas que podem influenciar a resposta terapêutica aos agentes antifúngicos. Assim, a identificação das espécies envolvidas nos episódios de candidemia e a determinação do perfil de suscetibilidade antifúngica podem definir as decisões terapêuticas apropriadas e melhorar o desfecho clínico dos pacientes. Este estudo longitudinal retrospectivo, baseado em dados secundários, objetivou descrever a ocorrência de IRAS e determinar o perfil epidemiológico da candidemia no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013.

**Palavras-chave:** Infecções relacionadas à assistência à saúde. Epidemiologia. Candidemia. Fatores de risco. Antifúngicos.



## ABSTRACT

Healthcare-associated infections (HAIs) are among the leading causes of morbidity and mortality, with high length of stay and treatment costs. Bloodstream infections present a major cause of nosocomial infections and are therefore, high priority targets for control and prevention measures. *Candida* yeasts have great importance due to their facility in colonizing and infecting humans, and spreading infection through the bloodstream (candidemia). *Candida* species have specific properties that can influence the therapeutic response to antifungal agents. Thus, the identification of the species involved in episodes of candidemia and the determination of the antifungal susceptibility profile can help finding optimal treatment decisions and improve the clinical outcomes. This longitudinal retrospective study, based on secondary data, aimed to describe the occurrence of IRAS and determine the epidemiological profile of candidemia in the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina (HU-UFSC) from January 2009 to December 2013.

**Keywords:** Healthcare-associated infection. Epidemiology. Candidemia. Risk factors. Antifungal agents.



## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AmB-CL	Anfotericina B em Complexo Lipídico
AmB-D	Anfotericina B em Desoxicolato
AmB-DC	Anfotericina B em Dispersão Coloidal
AmB-L	Anfotericina B Lipossomal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APGAR	Aparência Pulso Gesticulação Atividade e Respiração
ATF	Antifúngico
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CSAF	Coefficiente de Sensibilidade aos Antifúngicos
CVC	Cateter Venoso Central
CVD	Cateter Vesical de Demora
DI	Densidade de Incidência
DIH	Densidade de Incidência de Infecção Hospitalar
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EUA	Estados Unidos da América
HAIs	Healthcare-associated Infections
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de Confiança
IH	Infecção Hospitalar
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IPSCL	Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial
IPCSC	Infecção Primária de Corrente Sanguínea Clínica
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
ISC	Infecção de Sítio Cirúrgico
LF-AmB	Formulação Lipídica de Anfotericina B
MS	Ministério da Saúde
NHSN	National Healthcare Safety Network
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIH	Pacientes com Infecção Hospitalar
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SUS	Sistema Único de Saúde
TSAF	Teste de Sensibilidade Antifúngica
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI-NEO	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilação Mecânica
WHO	World Health Organization



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>21</b>
2.1 Segurança do paciente e qualidade de assistência .....	23
2.2 Infecção relacionada à assistência à saúde .....	24
2.3 Infecção relacionada à assistência à saúde e políticas públicas no Brasil .....	26
2.4 Infecções fúngicas por espécies <i>Candida</i> .....	28
2.5 Candidemia .....	29
2.5.1 Epidemiologia da infecção .....	29
2.5.2 Fatores de risco para candidemia .....	32
2.5.3 Dificuldades no diagnóstico clínico e laboratorial .....	32
2.5.4 Abordagem terapêutica e suscetibilidade antifúngica .....	33
2.5.5 Uso de antifúngicos e a resistência microbiana .....	37
2.5.6 Prevenção da candidemia .....	38
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>41</b>
<b>4 OBJETIVOS</b>	<b>43</b>
4.1 Objetivo geral .....	43
4.2 Objetivos específicos .....	43
<b>5 MÉTODOS</b>	<b>45</b>
5.1 Delineamento do estudo .....	45
5.2 Casuística e período do estudo .....	45
5.3 Critérios de inclusão .....	45
5.4 Critérios de exclusão .....	45
5.5 Fontes de dados .....	45
5.6 Variáveis para análise .....	46

5.6.1 Variáveis dependentes.....	46
5.6.2 Variáveis independentes .....	47
5.7 Análise estatística.....	48
5.7.1 Cálculo dos indicadores .....	48
5.8 Limitações.....	48
5.9 Conceitos e definições .....	49
<b>6 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>51</b>
<b>7 RESULTADOS</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>67</b>
Apêndice A – Instrumento de coleta de dados .....	67
Apêndice B – Artigo científico .....	69
“Prevalência das infecções relacionadas à assistência à saúde em um hospital de ensino dos Sul do Brasil”	
Apêndice C – Artigo científico .....	90
“Candidemia em um hospital de ensino dos Sul do Brasil: <i>Candida albicans</i> versus <i>Candida não-albicans</i> ”	
<b>ANEXOS</b>	<b>115</b>
Anexo A – Conceitos e definições .....	115
Anexo B – Declaração de ciência da instituição .....	120

## 1 INTRODUÇÃO

A segurança do paciente e a qualidade do cuidado têm sido amplamente discutidas na literatura científica, assumindo papel de relevância no sentido de tornar mais segura a assistência ao paciente em serviços de saúde (BRASIL, 2013).

Muitas sociedades têm procurado melhorar a saúde de seus cidadãos através de iniciativas que visam ampliar o acesso aos cuidados de saúde (BRADLEY, 2012). Entretanto, o simples acesso não é suficiente para prover os cuidados que mantém ou melhoram a saúde uma vez que as capacidades do sistema precisam ser habilmente aplicadas (PEABODY et al., 2006). O aumento do acesso também é capaz de gerar um custo substancial e pode promover desfechos indesejáveis e inesperados, como a aquisição de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (WHO, 2006; BRADLEY, 2012).

As IRAS estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade hospitalares, sendo responsáveis por um elevado tempo de internação (CASTRO; BOSIO, 2011), acarretando sofrimento para o paciente e gastos excessivos para os sistemas de saúde (BRASIL, 2009a). Considerando que até 70% das IRAS possam ser prevenidas (HARBARTH, 2003), essas constituem um grande desafio e exigem ações efetivas das equipes atuantes nas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e de toda a comunidade hospitalar (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004).

Infecções hospitalares (IH) advêm em parte de alterações nas condições orgânicas e imunológicas dos pacientes, deixando-os mais suscetíveis a infecções. Por outro lado, advém da ação do profissional de saúde durante a assistência (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004), além de fatores como a falta de pessoal e a alta ocupação de leitos hospitalares (PITTET; DONALDSON, 2006). Ademais, essas infecções ocorrem muitas vezes em consequência da medicina moderna (WHO, 2006). O desenvolvimento de técnicas de assistência à saúde de alta complexidade e o incremento no uso de procedimentos invasivos e de medicamentos antimicrobianos delinearão novas fontes do risco de infecção, com a emergência de novos patógenos e microrganismos multirresistentes (FONTANA, 2006).

Nesse contexto, as infecções fúngicas invasivas têm sido cada vez mais reportadas em hospitais de todo o mundo e as leveduras do gênero *Candida*, têm importância pela alta frequência com que colonizam e infectam o ser humano. Alterações nos mecanismos de defesa no hospedeiro, quando associadas aos fatores patogênicos dessas leveduras, podem ocasionar a disseminação da infecção através da corrente sanguínea (candidemia) para órgãos e tecidos profundos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; SIDRIM; ROCHA, 2004; DIGNANI; SOLOMINKIN; ANAÏSSIE, 2009).

Além disso, as espécies de *Candida* apresentam propriedades específicas que podem interagir com fatores locais e influenciar na epidemiologia da candidemia e na resposta terapêutica aos antifúngicos utilizados nas diferentes instituições (FRIDKIN, 2005; MOTTA et al., 2010). A identificação das espécies envolvidas e a determinação do perfil de suscetibilidade aos antifúngicos têm, portanto, o potencial de impactar nas decisões terapêuticas apropriadas e no desfecho clínico dessas infecções (PFALLER et al., 2000).

A revisão realizada para a elaboração desse trabalho permitiu verificar a ausência de dados epidemiológicos relacionados à candidemia em unidades hospitalares do estado de Santa Catarina. Assim, este estudo objetivou avaliar a qualidade de assistência à saúde prestada a pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por *Candida* spp. no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura sobre IRAS e candidemia nas bases de dados PUBMED, BVS e SCIELO para o delineamento do estudo, a definição de critérios gerais e a determinação de lacunas de conhecimento. Na busca retrospectiva entre 01/01/2000 a 15/09/2014, foram aplicadas as seguintes palavras-chave: “Patient safety”, “Hospital infection”, “Epidemiology”, “*Candida*”, “Candidemia”, “Risk factors” e “Antifungal agents”.

Para a identificação dos estudos de candidemia realizados em hospitais brasileiros foram utilizados os descritores “*Candidemia*” e “*Brazil*”, sendo relacionados 93 artigos na base PUBMED, 73 artigos na base BVS e 17 artigos na base SCIELO. Os artigos foram avaliados e selecionados para a leitura através do título e resumo, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: indicadores hospitalares, identificação laboratorial de *Candida*, testes de sensibilidade aos antifúngicos, fatores de risco para candidemia e tratamento antifúngico. Foram excluídos os artigos em duplicata, os artigos sobre métodos diagnósticos, propostas terapêuticas, investigação de surtos, artigos de revisão e aqueles que não contemplavam nenhum dos critérios de inclusão adotados (Tabela 1).

**Tabela 1** - Revisão de literatura: perfil de candidemia no Brasil, 2000 a 2014.

Região/ estado	Autor	Indicadores hospitalares	Fatores de risco	Perfil de espécies	Perfil de sensibilidade	Tratamento antifúngico
Paraná	COSTA, V.G. et al., 2014	x	-	x	x	-
Multicêntrico	COLOMBO, A.L. et al., 2014	x	x	x	-	-
São Paulo	OLIVEIRA, V.K., et al., 2014	-	-	x	-	-
Mato Grosso	HOFFMANN-SANTOS, H.D. et al., 2013	x	x	x	-	-
São Paulo	WILLE, M.P. et al., 2013	x	x	x	x	-
Multicêntrico	BERGAMASCO, M.D. et al., 2013	x	x	x	-	-
São Paulo	MORETTI, M.L. et al., 2013	x	x	x	-	x
Multicêntrico	COLOMBO, A. L. et al., 2013a	x	x	x	x	-
Multicêntrico	GUIMARÃES, T. et al., 2012	x	x	x	-	x
São Paulo	PIMENTEL, F.C., 2012	-	-	x	x	-
São Paulo	MONDELLI, A.L. et al., 2012	x	x	x	-	-
Pernambuco	HINRICHSSEN, S. et al., 2011	x	x	x	x	x
São Paulo	MOTTA, A.L. et al., 2010	x	-	x	x	-
São Paulo	SAMPAIO CAMARGO, T.Z. et al., 2010	x	-	x	-	x
São Paulo	GIRÃO, E. et al., 2008	x	x	x	-	x
Mato Grosso do Sul	CHANG, M.R. et al., 2008	-	x	x	-	-
Paraná	FRANÇA, J.C.B. et al., 2008	x	x	x	x	x
Pernambuco	HINRICHSSEN, S. et al., 2008	x	-	x	-	-
Rio Grande do Sul	PASQUALOTTO, A. et al., 2008	-	-	x	x	x
Rio de Janeiro	VELASCO, E.; BIGNI, R., 2008	x	x	x	-	-
Mato Grosso do Sul	XAVIER, P.C. et al., 2008	-	x	x	x	x

**Tabela 1 – Continuação.**

São Paulo	COLOMBO, A. L. et al., 2007	X	x	x	x	-
Goiás	PASSOS, X.S. et al., 2007	-	x	x	x	-
Multicêntrico	COLOMBO, A. L. et al., 2006	X	x	x	x	-
Bahia	BARBERINO, M.G. et al., 2006	X	x	x	-	-
Ceará	MEDRANO, D.J. et al., 2006	-	x	x	-	-
Rio Grande do Sul	AQUINO, V.R. et al., 2005	X	x	x	x	-
Rio Grande do Sul	ANTUNES, A.G. et al., 2004	-	-	x	x	-
Multicêntrico	COLOMBO, A. L. et al., 2003	-	-	x	x	-
Rio Grande do Sul	GOLDANI, L.Z.; MARIO, P.S., 2003	X	x	x	x	x

Fonte: elaboração do autor, 2015.

## 2.1 Segurança do paciente e qualidade de assistência

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), a segurança do paciente corresponde à redução, ao mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde, sendo também referida como componente crítico da qualidade dos cuidados de saúde e pré-requisito para o atendimento de alta qualidade. Receber uma assistência de qualidade é um direito do indivíduo e os serviços de saúde devem oferecer uma atenção que seja efetiva, eficiente e segura (WHO, 2008; BRASIL, 2013).

Segundo Donabedian (1980; 1994), a boa qualidade em cuidados de saúde é aquela que produz, dado um volume específico de recursos, entre benefícios e danos, os melhores resultados para a população. A qualidade do cuidado exige a otimização de processos e de insumos materiais, além de capacidade profissional para produzir saúde (PEABODY et al., 2006). Os sistemas de saúde oferecem ações para melhorar ou manter a saúde, influenciados por fatores políticos, culturais, sociais e institucionais que afetam o estado de saúde dos indivíduos. No entanto, eles podem prejudicar de forma não intencional as pessoas que estão tentando ajudar através de decisões impróprias e da assistência inadequada (PITTET; DONALDSON, 2006).

Diante da alta mortalidade e morbidade associada à assistência hospitalar em todo o mundo, a OMS, propôs em 2004 a criação da “Aliança Mundial para a Segurança do Paciente” visando coordenar e

acelerar melhorias internacionais na segurança do paciente (PITTET; DONALDSON, 2006). De acordo com a Aliança (WHO, 2009), nos países em desenvolvimento, a pesquisa voltada ao controle de infecções em serviços de saúde deve ser uma das medidas prioritárias para a elaboração de políticas públicas de segurança do paciente e de promoção de uma assistência mais segura.

## **2.2 Infecção relacionada à assistência à saúde**

A infecção relacionada à assistência à saúde é aquela que ocorre em paciente de um hospital ou outras instalações de saúde, no qual a infecção não se encontrava presente ou em incubação no momento da admissão (WHO, 2008). Isso inclui infecções adquiridas no hospital, mas que aparecem após a alta e também infecções ocupacionais entre os funcionários das instituições (BRASIL, 2013).

Infecções nosocomiais ocorrem desde a criação dos primeiros hospitais no Império Romano, quando já era suposta a relação entre os hospitais e as infecções. O primeiro passo na prevenção de infecções e segurança do paciente foi dado em meados do século XIX, quando o médico cirurgião húngaro Ignaz Semmelweis realizou um estudo experimental sobre o tema. Ele demonstrou que a higienização apropriada das mãos com solução clorada, era capaz de prevenir a sepse puerperal e evitar mortes maternas, reduzindo as taxas de infecção de 11,4% para 1,3% em um período de apenas sete meses (BRASIL, 2009a).

Também a enfermeira Florence Nightingale (1854), com base em dados de mortalidade de tropas britânicas na Guerra da Criméia, propôs mudanças organizacionais e na higiene dos hospitais, que resultaram em expressiva redução no número de óbitos de pacientes internados. No entanto, foi apenas em 1960, nos Estados Unidos da América (EUA), que esforços formais de controle de infecções tiveram início com o desenvolvimento de programas de prevenção de infecção hospitalar (BRASIL, 2013).

As IRAS ganharam maior importância com o aumento na sobrevida de pacientes graves e mais suscetíveis a infecções oportunistas, associadas à baixa adesão às práticas de higienização das mãos, manejo inadequado de insumos, além de fatores estruturais como a falta de pessoal e alto nível de ocupação de leitos (WHO, 2006). Esse tipo de evento adverso ocorre em todo o mundo, embora as taxas demonstrem ser mais elevadas nos sistemas de saúde de países com menores recursos (WHO, 2008).



De acordo com um estudo de revisão sistemática e metanálise sobre as IRAS (WHO, 2011a), nos países em desenvolvimento, a prevalência de 15,5 infecções por 100 pacientes é superior a de países como os da Europa ou EUA, nos quais a estimativa é de 7,6 infecções para cada 100 pacientes. A taxa de infecção é um dado importante a ser considerado e constitui um índice que reflete a qualidade de assistência de um hospital. Quando elevada, além de implicar em prejuízos inegáveis aos pacientes, representa gastos com internação (GONÇALVES; KREUTZ; LINS, 2004; WHO, 2008) que afetam os orçamentos de saúde de uma forma geral (WHO, 2006).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) avaliou a magnitude das infecções hospitalares em 99 hospitais terciários vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e a taxa de pacientes com IH foi 13,0%, com uma taxa de infecção de 15,5% (BRASIL, 1994). Os maiores índices foram obtidos em hospitais públicos, com destaque nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), unidade de queimados, neonatologia e clínica cirúrgica. As taxas nacionais são consideradas elevadas, se comparadas a um estudo da OMS, que identificou em 14 países, uma taxa média de 8,7% (BRASIL, 2004).

Os fatores de risco para IRAS são geralmente categorizados em três áreas: iatrogênicas, organizacionais ou relacionadas à pacientes. Os fatores de risco iatrogênicos incluem o uso de antimicrobianos e os procedimentos invasivos, como o uso de cateteres. Os fatores de risco organizacionais incluem a contaminação ambiental, os recursos humanos insuficientes e o desenho físico do serviço inadequado. Já os fatores de risco relacionados à pacientes incluem a gravidade da doença, a imunossupressão e o tempo de permanência (BRASIL, 2013).

De acordo com estudos realizados em hospitais públicos de vários países, a maioria das IRAS é associada a dispositivos invasivos e a procedimentos cirúrgicos (WHO, 2008), sendo esses alvos prioritários das medidas de prevenção e de controle de infecções por serem fatores de risco passíveis de modificação e/ou intervenção. As quatro principais complicações infecciosas atribuíveis ao uso de dispositivos médicos são: Infecção da Corrente Sanguínea associada à Cateter Vascular Central (CVC), Infecção do Trato Urinário associado à Cateter Vesical de Demora (CVD), Infecção de Sítio Cirúrgico (ISC) e Pneumonia associada à Ventilação Mecânica (VM) (BRASIL, 2013).

Nas UTIs, os pacientes admitidos apresentam um risco mais elevado de adquirirem infecções hospitalares devido à maior exposição aos procedimentos invasivos e equipamentos para suporte da vida (CASTRO; BOSIO, 2011). Nessas unidades, em nível mundial, pelo

menos um em cada quatro pacientes irá adquirir uma infecção durante sua estada no hospital. Essa estimativa é duplicada nos países em desenvolvimento, onde a proporção estimada é de 40% (WHO, 2008) com uma letalidade de até 44% (WHO, 2006).

### **2.3 Infecção relacionada à assistência à saúde e políticas públicas no Brasil**

O controle das IH no Brasil teve seu marco inicial com a Portaria nº 196/83 do MS, que instituiu o Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar (PNCIH) e a implantação de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIHs) em todos os hospitais do país (BRASIL, 1983).

A CCIH é um órgão de assessoria à autoridade máxima da organização hospitalar, com o fornecimento de estatísticas do perfil institucional, clientela, qualidade da assistência prestada e auxílio à tomada de decisão na execução das ações de controle das IH. As suas atividades são muitas e envolvem a vigilância epidemiológica e microbiológica, investigações e controle de surtos, monitoramento do uso de antimicrobianos, acompanhamento dos profissionais vítimas de acidentes com material biológico, educação permanente dos profissionais de saúde, gerenciamento de resíduos, controle da higiene ambiental, entre outros (CASTRO; BOSIO, 2011).

Apesar da regulamentação das ações de controle e prevenção das IH ter ocorrido na década de 1980, a problemática no Brasil continua sendo negligenciada. Embora muitos hospitais já possuam atividade de controle de infecção e pessoal treinado, o acesso aos dados de vigilância e dados microbiológicos, e também aos recursos para implementar medidas de controle eficazes, permanecem limitados em algumas regiões (BRADLEY, 2012). Os dados sobre infecções em instituições hospitalares brasileiras são escassos (GONTIJO FILHO, 2006; CASTRO; BOSIO, 2011) e ainda que a taxa de IH estimada em 15% (BRASIL, 2004) encontre-se dentro da média aceita pela OMS, que varia entre 9% e 20%, muito ainda precisa ser feito para a sua redução no país (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004).

Historicamente no Brasil, o MS desenvolve uma política de capacitação de recursos humanos em controle de infecção com a elaboração de manuais e normas técnicas, ao invés de adotar uma postura fiscalizadora (BRASIL, 1989; 2007; 2009a). Assim, foram definidas as recomendações para a prevenção das IRAS, em especial para prevenção de Infecção da Corrente Sanguínea associada à CVC,

Infecção do Trato Urinário associada à CVD, ISC e Pneumonia associada à VM (BRASIL, 2013).

As ações para o Controle de Infecções em Serviços de Saúde são coordenadas no âmbito federal pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) que incentiva medidas voltadas para prevenção de riscos e promoção da segurança do paciente (ANVISA, 2011). Dentre os compromissos assumidos para a estruturação do Programa de Segurança do Paciente no país, destaca-se a “Eliminação das Infecções de Corrente Sanguínea associadas ao uso de Cateter Venoso Central” em serviços de saúde (ANVISA, 2012a).

Segundo o manual “Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Corrente Sanguínea” (BRASIL, 2009b), as infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) são infecções sistêmicas graves, sem foco primário identificável, classificadas em infecção primária de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (IPCSL) ou diagnosticada somente por critérios clínicos (IPCSC).

No ano de 2010, com o objetivo de identificar o padrão das IPCS em hospitais brasileiros, a ANVISA definiu o uso de dois indicadores nacionais: a densidade de incidência de IPCSL em pacientes de UTI em uso de CVC (adulto/pediátrica/neonatal) e a densidade de incidência de IPCSC em pacientes de UTI em uso de CVC (BRASIL, 2010). Esses indicadores são de notificação obrigatória por estabelecimentos de saúde que possuam dez ou mais leitos de UTI e deve ser realizada pelas CCIHs dos serviços de saúde através de formulário eletrônico disponibilizado pelo MS (BRASIL, 2013).

De acordo com relatório da ANVISA (2012b), o indicador nacional da densidade de incidência de IPCSL em UTIs adulto, apresentou uma mediana de 4,1 infecções / 1.000 CVC-dia e nas UTIs pediátricas, este valor foi de 5,4 infecções / 1.000 CVC-dia. Já em UTIs neonatais, os valores medianos, de acordo com a categoria de peso, variaram entre 7,1 e 10,3 infecções / 1.000 CVC-dia. As densidades de incidência de IPCSC e IPCSL são indicadores cuja interpretação não é direta, sendo medidas relacionadas à qualidade da atenção dos hospitais que possibilitam a definição de padrões e semelhanças, principais fontes de risco e determinação de intervenções efetivas sobre os desvios identificados nas instituições (ANVISA, 2012a). Embora os dados obtidos representem um resultado parcial das unidades de saúde brasileiras e apesar das dificuldades na padronização dos critérios diagnósticos do indicador, eles constituem um avanço importante no

processo de monitoramento das infecções nos serviços de saúde do país (BRASIL, 2013).

## 2.4 Infecções fúngicas por espécies *Candida*

O gênero *Candida* compreende leveduras que existem predominantemente na forma unicelular e que podem se reproduzir de forma sexuada ou assexuada. São conhecidas mais de 150 espécies, embora menos de 10% delas sejam consideradas patógenas para os humanos. Algumas dessas espécies constituem parte da microbiota do ser humano, colonizando a pele, as mucosas, os tratos respiratório e gastrointestinal. A transformação de levedura comensal a importante agente de infecções ocorre especialmente em ambiente hospitalar e em determinadas circunstâncias, podem causar infecções com quadros clínicos amplos, envolvendo desde lesões irritativas de mucosas, até invasão sistêmica de órgãos e tecidos com disseminação sanguínea (SIDRIM; ROCHA, 2004; KAVANAGH, 2007; DIGNANI; SOLOMINKIN; ANAISSIE, 2009).

As espécies de *Candida*, em particular a *Candida albicans*, têm emergido como importantes patógenos, estando associadas a quase 80% de todas as infecções fúngicas nosocomiais (RUEDA, 2006; HINRICHSSEN et al., 2008). Embora a *Candida albicans* esteja relacionada à maioria das infecções em humanos, espécies ditas “não-*albicans*”, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*, são comumente identificadas como agentes oportunistas em pacientes internados (KAVANAGH, 2007), assim como as leveduras dos gêneros *Trichosporon*, *Rhodotorula* e *Cryptococcus* (FRIDKIN, 2005; MICELI; DIAZ; LEE, 2011). Além disso, um número crescente de infecções tem sido relacionado às espécies de *Candida* emergentes, tais como *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. zeylanoides* e *C. inconspicua* (PURISCO, 2010).

Surtos associados à transmissão cruzada de fungos e através das mãos dos profissionais de saúde já foram comprovados por meio de tipagem molecular evidenciando o mesmo clone nas mãos de profissionais e nos pacientes infectados. Leveduras como a *Candida parapsilosis*, *Pichia anomala*, *Malassezia* e *Rhodotorula* podem fazer parte da microbiota transitória das mãos de profissionais de saúde, sendo assim, disseminadas entre pacientes (BRASIL, 2009a).

A incidência de infecções invasivas por *Candida* aumentou significativamente a partir dos anos 90 e esse crescimento teve uma relação direta com o surgimento de casos de HIV/AIDS, assim como de

câncer, receptores de transplantes de órgãos, uso de nutrição parenteral, de múltiplos procedimentos invasivos e de antibióticos de largo espectro (FRIDKIN, 2005; DOURADO; HINRICHSEN, 2008).

## **2.5 Candidemia**

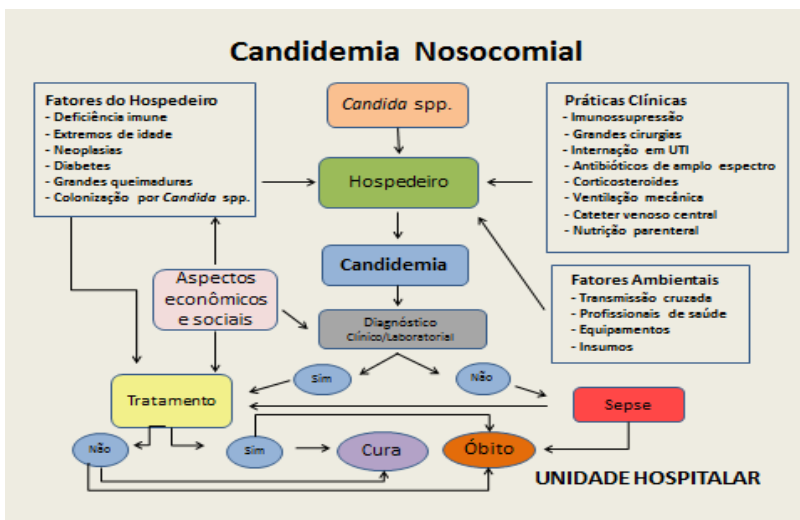
### **2.5.1 Epidemiologia da infecção**

Candidemia é a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida* (ASHBEE; BIGNELL, 2010).

A fonte de aquisição da infecção nosocomial por este agente etiológico pode estar na própria microbiota do paciente. Acredita-se que a candidemia seja adquirida por via endógena, pela translocação da levedura através do trato gastrointestinal (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003; HINRICHSEN et al., 2008). A quimioterapia antineoplásica pode danificar o epitélio gastrointestinal de forma a permitir a translocação do tecido para os vasos periféricos, assim como as cirurgias intestinais e os cateteres podem introduzir as leveduras diretamente na corrente sanguínea (KAVANAGH, 2007). Por outro lado, a infecção também pode ser adquirida por via exógena, através do contato das mãos de profissionais de saúde com cateteres vasculares centrais, implante de próteses contaminadas, bem como pela administração parenteral de soluções contaminadas (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003; HINRICHSEN et al., 2008) (Figura 1).

A sepse é a resposta sistêmica associada com este tipo de infecção e as suas manifestações clínicas ocorrem devido à reação do paciente ao microrganismo, levando a uma resposta inflamatória generalizada e exacerbada (FERNANDES; FERNANDES; FILHO, 2000).

**Figura 1:** Modelo explicativo multicausal da candidemia nosocomial.



Fonte: elaboração do autor, 2015.

Nos EUA e também no Brasil, a candidemia ocupa a quarta posição entre as infecções nosocomiais de corrente sanguínea em hospitais terciários, respondendo por cerca de 5 a 10% dessas infecções (SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LÉON; PONCE-DE-LÉON, 2012).

A ocorrência de candidemia em hospitais brasileiros foi analisada prospectivamente em 11 centros hospitalares públicos das regiões Sul, Sudeste e do Distrito Federal onde foi constatada a incidência de 2,49 casos para cada 1.000 admissões hospitalares (COLOMBO et al., 2006). Em contraste, estudos em hospitais terciários dos EUA e da Europa observaram taxas mais baixas, em geral menores que um episódio de candidemia por 1.000 admissões hospitalares (DOURADO; HINRICHSEN, 2008). As altas taxas de candidemia encontradas em hospitais brasileiros podem decorrer de diferenças nos padrões de atenção aos doentes graves, tais como: número de profissionais de saúde por paciente, qualificação dos profissionais de saúde e adesão a práticas padrão de controle de infecção hospitalar (HINRICHSEN et al., 2008).

A epidemiologia das espécies envolvidas nos episódios de candidemia varia entre países, nas diferentes localidades do país e até mesmo de um hospital para outro, em uma mesma região ou cidade. Além disso, essa variabilidade pode ser decorrente da natureza das

doenças de base e/ou doenças associadas, do perfil de atendimento do serviço, das unidades de internação e dos protocolos de tratamento adotados (DOURADO; HINRICHSEN, 2008; MOTTA et al., 2010; GUINEA, 2014). Nos últimos anos houve um incremento no número de infecções invasivas causadas por espécies de *Candida* não-*albicans* (ORTEGA, 2011). Em muitos países da Europa e nos EUA, há o predomínio de *C. glabrata* entre as não-*albicans*. No entanto, na América Latina, as espécies *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são responsáveis por 55% dessas infecções (HINRICHSEN et al., 2008).

De acordo com estudo realizado em seis hospitais terciários brasileiros (COLOMBO et al, 1999), a *C. albicans* representou o principal agente de candidemia (37%), seguida por *C. parapsilosis* (25%) e *C. tropicalis* (24%). Foi observada nesse estudo uma baixa ocorrência de candidemias por *C. glabrata* (4%) e *C. krusei* (2%). Em outro estudo brasileiro envolvendo onze hospitais terciários de diferentes regiões do país, Colombo et al, (2006) constataram o predomínio de *C. albicans* nos episódios de candidemia, mas com diferenças substanciais na distribuição das espécies entre as diversas unidades de cuidado hospitalar. Em UTI neonatal, a *C. parapsilosis* surgiu como patógeno mais prevalente, enquanto a *C. glabrata* foi o segundo organismo mais comumente isolado em UTI cirúrgica. A *C. tropicalis* foi observada em receptores de transplante de medula óssea e em pacientes neutropênicos com câncer, enquanto que *C. parapsilosis* foi isolada em pacientes queimados.

Diante da variabilidade de fatores que influenciam na epidemiologia da candidemia, a rápida e acurada identificação do agente etiológico é essencial para a realização de uma terapia antifúngica efetiva, uma vez que algumas espécies são menos suscetíveis ao fluconazol, como a *C. krusei* e *C. glabrata* e alguns isolados de *C. lusitanae*, podem ser resistentes a anfotericina B (HINRICHSEN et al., 2008).

A letalidade da candidemia é elevada e nos episódios causados por *C. albicans* gira em torno de 25% a 45%. Já entre espécies não-*albicans*, a *C. glabrata* ocasiona o maior número de óbitos, podendo chegar até a 78%. As menores taxas são encontradas entre os pacientes com candidemia por *C. parapsilosis* (4% a 20%) (RUEDA, 2006; SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LÉON; PONCE-DE-LÉON, 2012).

A candidemia tem um impacto social e econômico significativo, não somente por estar associada a uma alta mortalidade, mas também pelo aumento no tempo de hospitalização que eleva consideravelmente o custo do atendimento, especialmente em unidades de assistência a

pacientes críticos (OLAECHEA et al., 2004; DOURADO; HINRICHSEN, 2008; HINRICHSEN et al., 2008).

### **2.5.2 Fatores de risco para candidemia**

A maioria dos casos de candidemia apresenta uma ou mais doenças coexistentes que determinam o desfecho clínico, sendo por isso difícil isolar a variável mais significativa para a má evolução dos casos (PURISCO, 2010). Predominam nos grupos de risco de candidemia os pacientes pós-cirúrgicos em UTI, especialmente cirurgia abdominal; os pacientes com tumores sólidos e hematológicos e os pacientes neonatos (<1000g peso ao nascer) (ASHBEE; BIGNELL, 2010).

Como fatores de risco significativos da candidíase invasiva, os dispositivos invasivos (cateteres, sondas, próteses, etc.) estão associados à formação de biofilme fúngico, agindo como fonte de infecção contínua ou recorrente da levedura (RICHARDS et al., 2000). Outros fatores de risco incluem a gravidade da doença de base, extremos de idade, exposição aos antimicrobianos de amplo espectro, uso de corticosteroides, quimioterapia, colonização de mucosa por *Candida*, ventilação mecânica, nutrição parenteral total, neutropenia, hemodiálise e tempo de hospitalização (PFALLER; DIEKEMA, 2007). Os recém-nascidos têm fatores de risco peculiares, tais como a presença de malformações congênitas, prematuridade e baixa pontuação do score APGAR (RUEDA, 2006).

### **2.5.3 Dificuldades no diagnóstico clínico e laboratorial da candidemia**

Clinicamente o diagnóstico de candidemia é difícil, com sinais e sintomas inespecíficos similares de pacientes com infecções de origem bacteriana, tais como febre, taquicardia, calafrios e/ou hipotensão. Uma febre persistente, a despeito de terapia antibiótica empírica apropriada, é geralmente a primeira característica clínica identificadora de uma infecção fúngica (DOURADO; HINRICHSEN, 2008; MENZIN et al., 2005).

Os métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecções fúngicas são baseados em três abordagens: detecção microscópica do agente no material clínico; isolamento e identificação do agente etiológico em cultura; e a detecção sorológica do patógeno ou algum outro marcador da sua presença. A identificação do fungo a partir de hemocultura pode ser morosa e imprecisa (ELLEPOLA; MORRISON, 2005). Já os ensaios de detecção de anticorpos séricos são efetivos apenas no curso tardio da infecção e são menos sensíveis em amostras de pacientes



imunocomprometidos (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003; ELLEPOLA; MORRISON, 2005). Procedimentos diagnósticos baseados na detecção do DNA fúngico em amostras clínicas têm sido desenvolvidos, mas ainda não constituem um recurso significativo em laboratórios clínicos. Apesar da alta sensibilidade estes testes apresentam problemas com resultados falso-positivos, são tecnicamente complexos e de difícil aquisição (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003).

O teste de sensibilidade a antifúngicos (TSAF) é um teste laboratorial *in vitro* destinado a determinar a concentração inibitória mínima (CIM) de um fármaco contra um isolado clínico de fungo patogênico. Embora todos os isolados de infecções invasivas devam ser identificados no nível de espécie, o TSAF é justificado em casos de candidemia persistente durante a administração de antifúngicos e também para a realização de estudos epidemiológicos (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003).

#### **2.5.4 Abordagem terapêutica e suscetibilidade antifúngica**

Agente antifúngico é um fármaco que elimina seletivamente um patógeno fúngico de um hospedeiro, apresentando nesse, uma menor toxicidade. Terapia antifúngica é a administração de agentes antifúngicos em pacientes com sinais e sintomas clínicos de infecção, tendo como finalidade a cura de doença estabelecida ou combate a um agente fúngico em determinado foco (DIXON; WALSH, 1996).

Os principais fármacos utilizados na terapia antifúngica da candidemia são: os poliênicos anfotericina B em desoxicolato (AmB-D) e formulações lipídicas de anfotericina B (LF-AmB); os azólicos fluconazol e voriconazol; além das equinocandinas micafungina e caspofungina (DIGNANI; SOLOMINKIN; ANAISSIE, 2009).

A anfotericina B atua como fungicida, alterando a permeabilidade da membrana de fungos sensíveis e em menor escala, liga-se também ao colesterol da membrana das células humanas, alterando-as e provocando efeitos adversos. Seu espectro de ação antifúngica abrange os agentes etiológicos das principais micoses endêmicas, com boa atividade contra *Candida*, embora algumas espécies não-*albicans* possam apresentar resistência (MARTINEZ, 2006).

A formulação convencional de anfotericina associa a esta droga o desoxicolato de sódio, cuja finalidade é solubilizá-la em água e estabilizar a suspensão na forma de micélios para o uso clínico. O uso da AmB-D é limitado pela toxicidade e necessidade de aplicação endovenosa. A anfotericina B é mais utilizada no regime de indução

inicial objetivando reduzir a carga fúngica, sendo então, substituída pelos azólicos na terapia prolongada e na prevenção de recidivas (SHEPPARD; LAMPIRIS, 2014).

As LF-AmB foram desenvolvidas para aumentar o índice terapêutico desse fármaco, através da incorporação a partículas ou macromoléculas de lipídeos, que modificam a sua farmacocinética e distribuição tecidual. O principal benefício destas preparações é a maior segurança quanto à nefrotoxicidade, embora sejam discretamente mais hepatotóxicas do que a medicação convencional. Estão disponíveis para uso médico três LF-AmB: lipossomal (AmB-L), em dispersão coloidal (AmB-DC) e em complexo lipídico (AmB-CL) (MARTINEZ, 2006; SHEPPARD; LAMPIRIS, 2014).

Os azólicos são agentes fungistáticos que alteram a permeabilidade da membrana, a síntese de lipídeos e inativam enzimas fúngicas. As alterações enzimáticas e aumento do efluxo das drogas são causas de resistência aos azólicos, a qual foi constatada particularmente em espécies não-*albicans*. A maioria das *Candida* spp. demonstram suscetibilidade aos azólicos, notando-se que *C.krusei* e *C.glabrata* são menos suscetíveis. O fluconazol apresenta excelente biodisponibilidade e baixa toxicidade com bom espectro de ação; o voriconazol, azólico de segunda geração, representa um avanço na terapêutica das infecções fúngicas por ter o espectro de ação ampliado com efeitos adversos frequentes, mas geralmente reversíveis. (MARTINEZ, 2006; SHEPPARD; LAMPIRIS, 2014).

As equinocandinas são antifúngicos que têm como alvo a parede celular, inibindo a enzima ligada à síntese de beta (1,3) D glucana, um dos principais componentes da parede celular fúngica. Os efeitos adversos são menos frequentes do que com a anfotericina B e a interação com outros medicamentos é menor do que com os azólicos. Contudo, a administração exclusivamente endovenosa e o restrito espectro de ação limitam o seu uso clínico. A caspofungina e a micafungina tem ação fungicida sobre diferentes espécies de *Candida*, incluindo isolados resistentes ao fluconazol e a anfotericina B. No entanto, *C. guilliermondii* e alguns isolados de *C. parapsilosis* demonstram menor sensibilidade, com ação apenas fungistática (MARTINEZ, 2006).

Idealmente, a escolha da terapia inicial da candidemia deve levar em consideração a espécie de *Candida* causadora da infecção, a suscetibilidade antifúngica do isolado e/ou o perfil microbiológico da instituição, o estado clínico do paciente, a presença de insuficiência renal, a apresentação endovenosa e/ou oral, as interações

medicamentosas e o custo do tratamento (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003; RUEDA, 2006; COLOMBO et al, 2013b). Sendo medicações dispendiosas, o voriconazol, as equinocandinas e as LF-AmB são mais utilizadas no tratamento de infecções graves ou não responsivas aos outros antifúngicos (MARTINEZ, 2006; SHEPPARD; LAMPIRIS, 2014).

Segundo COLOMBO et al.(2013b) em consenso brasileiro, os fármacos de escolha para o tratamento da candidemia em adultos não neutropênicos são as equinocandinas, com exceção às infecções persistentes por *C. parapsilosis*. O fluconazol pode ser considerado como terapia sequencial após determinação de suscetibilidade do agente etiológico. O voriconazol é recomendado para casos resistentes a fluconazol, exceto para as infecções por *C. glabrata* e *C. krusei*. As LF-AmB são indicadas em pacientes intolerantes ou não responsivos às equinocandinas. O tratamento deve ser realizado até duas semanas após a documentação da última hemocultura positiva e a resolução de sinais e sintomas. Para pacientes com neutropenia, devido a maior incidência de infecções por *C. glabrata* e *C. krusei*, recomendam o uso de equinocandina, AmB-L ou AmB-CL.

Com relação aos neonatos, Pappas et al.(2009) em consenso publicado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomendam o uso da AmB-D, sendo as LF-AmB e o fluconazol, alternativas de tratamento por um período de três semanas. As equinocandinas são indicadas em situações em que a toxicidade ou resistência impossibilitem o uso de anfotericina B ou fluconazol.

Segundo alguns autores (GAREY, 2006; KOLLEF et al, 2012; NUNES et al, 2013), o atraso no início do tratamento ou tratamento inadequado da candidemia com um antifúngico ao qual o isolado seja resistente, são preditores de mortalidade independentes. Morrel et al.(2005) em estudo retrospectivo de 157 episódios de candidemia, avaliaram o tempo decorrido entre o resultados da primeira hemocultura positiva e o início da terapia antifúngica (12h, 12 a 24h, 24 a 48h e após 48h) e verificaram que um atraso no início do tratamento superior a 12h, está associado a um risco duas vezes maior de mortalidade hospitalar. De acordo com Rueda (2006), pacientes tratados logo após o diagnóstico de candidemia tiveram melhor prognóstico em relação aos pacientes tardiamente tratados ou que não receberam tratamento. A mortalidade nesses casos foi de 27% a 45%, e de 80% a 89%, respectivamente.

A abordagem terapêutica da candidemia pode ser específica, presumida, empírica ou profilática. A terapia específica é executada

mediante identificação do agente causador da infecção, sendo esta a abordagem terapêutica preferencial. Para que a mesma seja executada é necessária a realização de cultura em laboratório de microbiologia (PFALLER; DIEKEMA, 2007). No entanto, o tratamento da candidemia pode ser iniciado antes mesmo da identificação da espécie causadora da infecção e da determinação do perfil de sensibilidade antifúngica (LEROY et al., 2010). A terapia presumida pode ser iniciada com base no organismo suspeito, de acordo com perfil institucional e na presença de marcadores da infecção (PFALLER; DIEKEMA, 2007). Alguns estudos recomendam que pacientes de risco para candidemia que apresentem febre e que não respondam a terapia com antibiótico de largo espectro, recebam terapia empírica e uma vez diagnosticada a candidemia, submetam-se ao tratamento específico. A terapia empírica é baseada no tratamento de pacientes de alto risco com sinais e sintomas da doença, ainda que na ausência de resultados de cultura (RUEDA, 2006; COLOMBO et al, 2013b). Por outro lado, o uso da terapia profilática é recomendado apenas quando se deseja prevenir uma infecção em pacientes com elevado risco como pacientes leucêmicos em regime de quimioterapia e pacientes transplantados de medula óssea (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003; COLOMBO et al, 2013b).

Devido à ocorrência de falhas terapêuticas, existe uma preocupação crescente com a resistência antifúngica, intrínseca ou adquirida, entre as diversas espécies de *Candida* (PFALLER; DIEKEMA, 2007; SCHMALRECK, 2012; SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LÉON; PONCE-DE-LÉON, 2012). Após a introdução do fluconazol para o tratamento das infecções fúngicas, foi observado um aumento na proporção das espécies de *Candida* não-*albicans* como agentes infecciosos e também de cepas com perfil de sensibilidade reduzido (COLOMBO et al., 2006; NUNES, 2009). Pacientes com maior risco para o desenvolvimento de fungemia por cepas resistentes ao fluconazol são aqueles previamente expostos a este medicamento, portadores de doenças malignas, neutropênicos, expostos a transplantes de órgãos, portadores da síndrome da imunodeficiência humana (AIDS/SIDA), bem como aqueles com antecedentes de internação hospitalar prévia (HINRICHSEN et al., 2008).

De uma maneira geral, a *Candida albicans* é suscetível à maioria dos antifúngicos; a resistência de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* é incomum; *C. glabrata* pode apresentar suscetibilidade reduzida à anfotericina B e ao fluconazol, requerendo dose máxima desses antifúngicos; *C. krusei* também pode requerer dose maior de

anfotericina B e é intrinsecamente resistente ao fluconazol; *C. lusitaniae* demonstra com frequência resistência à anfotericina B (RUEDA, 2006).

Diferente dos EUA, onde a emergência de espécies não-*albicans* parece estar associada à pressão seletiva do uso do fluconazol (REX; SOBEL, 2001), no Brasil, as espécies não-*albicans* mais prevalentes são sensíveis a este fármaco (HINRICHSEN et al., 2008) e os estudos realizados na América do Sul têm demonstrado um baixo índice de resistência aos antifúngicos (COLOMBO et al., 2006). É importante ressaltar que na América Latina, a AmB-D continua como o agente antifúngico mais utilizado, seguido pelo fluconazol. Devido ao alto custo do tratamento, as equinocandinas e as formulações lipídicas de anfotericina B são pouco utilizadas (XESS et al., 2007; SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LÉON; PONCE-DE-LÉON, 2012).

### **2.5.5 Uso de antifúngicos e a resistência microbiana**

A resistência microbiana refere-se à formação de cepas de microrganismos não sensíveis, capazes de se multiplicar na presença de concentrações de antimicrobianos mais elevadas do que as provenientes de doses terapêuticas habituais. Trata-se de um fenômeno biológico que progrediu com a aplicação dos antimicrobianos na prática clínica de acordo com a intensidade do consumo desses fármacos em determinado local. Esses agentes não induzem a resistência, mas agem como seletores das cepas mais resistentes existentes em uma determinada população. É possível verificar *in vitro* a sensibilidade de um microrganismo aos agentes antimicrobianos através do antibiograma. A sensibilidade é representada pela Concentração Inibitória Mínima (CIM) que corresponde à menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o desenvolvimento visível do microrganismo (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008; OLIVEIRA et al, 2011).

São vários os fatores que favorecem o surgimento e a propagação da resistência microbiana. A administração de antimicrobianos de má qualidade, as prescrições errôneas, a duração ou dose inadequada do fármaco, a baixa adesão às medidas de prevenção e controle de infecções são fatores que comprometem a terapêutica e a evolução do paciente. O uso indiscriminado desses agentes constitui um importante fator de risco para resistência, que demanda iniciativas de manejo racional dos antimicrobianos (BRADLEY, 2012; CANUTO; RODERO, 2002; OLIVEIRA et al, 2011; ROSSI, 2011; WHO, 2011b).

A unidade de internação que gera grande preocupação com relação à resistência em ambiente hospitalar é a UTI, devido à presença de pacientes graves, submetidos a vários procedimentos invasivos e em

uso de antibióticos de amplo espectro. Além da elevada incidência de infecção por microrganismos multirresistentes, esses pacientes se mantêm como reservatório microbiano, apresentando risco de disseminação intra e interinstitucional (CASTRO; BOSIO, 2011; OLIVEIRA et al, 2011).

Como o potencial de desenvolvimento de resistência a um antimicrobiano é diretamente proporcional à frequência de utilização do fármaco, é importante que diferentes países, diferentes regiões de um país e até mesmo diferentes hospitais de uma região, façam avaliações regulares do perfil de sensibilidade de suas amostras clínicas e adotem políticas de uso racional de antimicrobianos para prevenir a seleção e a disseminação de microrganismos multirresistentes (WHO, 2008).

No Brasil, existe uma carência de dados oficiais sobre a magnitude da resistência microbiana aos agentes antifúngicos (ROSSI, 2011). Os estudos são escassos e direcionados a poucos patógenos, ou inseridos em estudos multicêntricos que envolvem poucas instituições e um pequeno número de amostras, muitas vezes comprometidos pela dificuldade de padronização de métodos laboratoriais (GODOY et al., 2003; COLOMBO et al., 2006; NUCCI et al., 2010).

### **2.5.6 Prevenção da candidemia**

Os elementos essenciais de um programa de prevenção e controle de infecção devem incluir a educação dos profissionais de saúde, um sistema de vigilância bem organizado, legislação adequada e aplicação de medidas básicas de controle, tal como a higiene das mãos (WHO, 2008). As medidas do programa requerem cooperação de toda equipe envolvida no cuidado ao paciente, visando a melhoria da qualidade de assistência e a otimização de recursos (GONÇALVES; KREUTZ; LINS, 2004; BRASIL, 2009a).

A complexidade no ambiente hospitalar favorece a ocorrência de infecções, o que demanda ações específicas em áreas hospitalares consideradas críticas por suas peculiaridades, tais como a UTI e centro cirúrgico (GONÇALVES; KREUTZ; LINS, 2004). A vigilância epidemiológica ativa dessas áreas é um elemento essencial de controle da CCIH do hospital, de modo que o problema possa ser identificado e quantificado. Avaliar indicadores epidemiológicos, rever condutas, promover intervenções e ações de prevenção de infecções permite antecipar danos e proporcionar uma assistência igualitária e justa àquele que está sob os cuidados de saúde (FONTANA; LAUTERT, 2006; WHO, 2009).

Além da adoção de medidas de controle ambiental e da identificação da população em risco de infecção, a prevenção de infecções fúngicas pode ser realizada através da quimioprofilaxia com agentes antifúngicos (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003; DIGNANI; SOLOMINKIN; ANASSIE, 2009). O uso da quimioprofilaxia antifúngica para reduzir a incidência de candidemia em pacientes de alto risco pode apresentar benefícios, mas também pode exercer pressão seletiva ao fazer emergir cepas resistentes (PAPPAS et al., 2009). Por essa razão, essas e outras medidas de prevenção devem ser traçadas em conjunto com as CCIHs dos hospitais (RUEDA, 2006).





### 3 JUSTIFICATIVA

Como um dos efeitos adversos mais comuns em assistência à saúde e uma das principais causas de morte em alguns países, as IRAS representam um problema de saúde em todo mundo, constituindo uma relevante questão de segurança do paciente (GONÇALVES; KREUTZ; LINS, 2004).

A ampliação no acesso aos cuidados de saúde no sistema de saúde brasileiro e a expansão da assistência médico-hospitalar de alta tecnologia favoreceram a ocorrência de infecções nosocomiais no país, com o expressivo aumento de custos no atendimento (BARRETO et al., 2009). Contudo, são escassas as publicações sobre as IRAS no Brasil (GONTIJO FILHO, 2006; CASTRO; BOSIO, 2011).

Os profissionais de controle de infecção, orientados por dados e baseados em evidências, podem demonstrar aos gestores do hospital e as autoridades governamentais, que os investimentos em ações de controle de infecção são capazes de reduzir a ocorrência e o custo das infecções hospitalares e por consequência, melhorar a qualidade e a segurança dos cuidados prestados aos seus pacientes (BRADLEY, 2012).

Diferenças regionais na epidemiologia da candidemia são apontadas pela literatura científica, com variações na prevalência das espécies e no perfil de sensibilidade aos antifúngicos entre os diferentes serviços de saúde. Fatores como o nível de complexidade do atendimento, disponibilidade de recursos, práticas diagnósticas e terapêuticas adotadas, grau de adesão às medidas preventivas e de controle de infecção determinam a singularidade de cada instituição.

Através da revisão de literatura realizada, não foram identificados estudos sobre candidemia em unidades hospitalares do Estado de Santa Catarina entre os anos de 2000 e 2014. A ausência de perfil epidemiológico, clínico e laboratorial da candidemia nosocomial e o tratamento inadequado das infecções fúngicas, são fatores que contribuem na elevação dos custos hospitalares, interferem na evolução clínica dos pacientes e comprometem o controle da resistência microbiana nos serviços de saúde.

Assim, o estudo dos episódios de candidemia em pacientes internados no Hospital Universitário/UFSC, contribui na vigilância epidemiológica hospitalar regional e auxilia na definição do perfil microbiológico da instituição, fornecendo subsídios para a elaboração de protocolos de tratamento e permite a vigilância na emergência de

resistência aos agentes antifúngicos. Ademais, a análise de dados referentes às infecções de corrente sanguínea, gera indicadores hospitalares de comparação com instituições semelhantes a serem utilizados no desenvolvimento de políticas de controle de infecções e iniciativas educacionais voltadas para a segurança do paciente e qualidade de assistência.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Caracterizar a prevalência de IRAS e determinar o perfil epidemiológico das infecções de corrente sanguínea causadas por leveduras do gênero *Candida* no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013.

### 4.2 Objetivos específicos

- Verificar a taxa de infecção hospitalar (IH), a taxa de pacientes com IH, a densidade de incidência de IH e de infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente (IPCSL) em UTI adulto e UTI neonatal;
- Determinar a densidade de incidência e a letalidade dos pacientes com candidemia;
- Descrever as características clínicas (diabetes, infecção por HIV, doenças pulmonares, cardiovasculares, genitourinárias, gastrointestinais, autoimunes e neoplasias) e fatores de risco (procedimentos invasivos, uso de antimicrobianos e corticosteroides, neutropenia, prematuridade, colonização por *Candida* e bacteremia) referentes aos pacientes com candidemia internados no HU-UFSC;
- Identificar a distribuição das espécies de *Candida* e sua suscetibilidade aos antifúngicos e a abordagem terapêutica adotada nos episódios de candidemia;
- Comparar os fatores de risco associados à candidemia por *Candida albicans* versus *Candida* não-*albicans*.



## 5 MÉTODOS

### 5.1 Delineamento do estudo

Estudo longitudinal retrospectivo com base em dados secundários laboratoriais e hospitalares.

### 5.2 Casuística e período do estudo

Foram analisadas as taxas de IH e PIH gerais; as taxas de DIIH e IPCSL das UTI (adulto e neonatal) e os casos consecutivos de candidemia com confirmação microbiológica que ocorreram no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. O HU-UFSC é um hospital terciário geral, com 240 leitos, localizado em Florianópolis, que presta assistência ambulatorial e hospitalar vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). O HU é uma instituição de ensino e pesquisa que atua nos três níveis de assistência, o básico, o secundário e o terciário, sendo referência estadual em patologias complexas, clínicas e cirúrgicas, com grande demanda na área de câncer e cirurgias de grande porte.

### 5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico laboratorial de candidemia internados nos serviços de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Emergência, UTI adulto e UTI neonatal do HU/UFSC no período analisado. Foi considerado um caso de candidemia o primeiro isolamento de *Candida* spp. a partir de hemocultura de paciente internado, não sendo diferenciados os episódios de candidemia de origem primária ou secundária.

### 5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os casos de segunda hemocultura positiva para *Candida*, os casos de pacientes com informações incompletas referentes às variáveis avaliadas e aqueles que obtiveram alta por transferência hospitalar.

### 5.5 Fontes de dados

No HU/UFSC, o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) adota o modelo de Vigilância das Infecções Hospitalares recomendado pelo MS, definido pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e pelo *National Nosocomial Infections Surveillance*

(NNIS) dos EUA. Os casos de IH são documentados em Fichas de Registro de Infecção Hospitalar durante a busca ativa de dados nas unidades de internação (UFSC, 2009). Foram utilizados neste estudo os indicadores hospitalares, numeradores e denominadores de infecção publicados pela CCIH através dos boletins epidemiológicos anuais (UFSC, 2009; 2010; 2011; 2012; 2013).

Os casos de infecção de corrente sanguínea por *Candida* e o perfil de sensibilidade aos antifúngicos foram identificados com a vigilância dos resultados das culturas de sangue e antibiograma, processados pelos sistemas automatizados Bact alert 3D e Vitek2 (Biomérieux AS, France) disponíveis no Laboratório de Microbiologia do Serviço de Análises Clínicas da instituição.

Os prontuários dos pacientes foram examinados a partir da data do início da internação a fim de observar as variáveis epidemiológicas, dados clínicos e fatores de risco, nos 30 dias anteriores ao primeiro resultado positivo da hemocultura. O seguimento dos casos através das informações sobre o tratamento e a evolução dos pacientes foi realizado até o momento da alta ou óbito do paciente. A identidade dos pacientes e as informações contidas nos prontuários médicos foram preservadas de acordo com a Resolução CNS nº 466/2012.

Os dados clínico-laboratoriais e epidemiológicos dos pacientes com candidemia foram coletados através de formulário próprio (Apêndice A) e as informações armazenadas em banco de dados dos programas Microsoft Excel 2010 e BioEstat 5.3 (AYRES et al., 2007).

## **5.6 Variáveis para análise**

### **5.6.1 Variáveis dependentes**

- Taxa de IH;
- Taxa de pacientes com IH;
- Taxa de densidade de incidência de IH em UTI adulto e neonatal;
- Taxa de densidade de incidência de IPCSL em UTI adulto e neonatal;
- Densidade de incidência de candidemia;
- Letalidade dos pacientes com candidemia;
- Coeficiente de sensibilidade da *Candida* aos antifúngicos.

## 5.6.2 Variáveis independentes

**Tabela 2- Variáveis independentes selecionadas para análise.**

Característica	Pacientes com candidemia			p (<0,05)
	Nº (%) n=52*	C. não- <i>albicans</i> n=32 (60,4%)	C. <i>albicans</i> n=21 (39,6%)	
<b>Tempo de internação prévia, média ± DP</b>	14,0 ± 17,8	18,2 ± 19,2	20,3 ± 15,9	0,681
<b>Tempo de internação pós-infecção, média ± DP</b>	16,5 ± 28,6	23,2 ± 22,0	30,1 ± 36,4	0,441
<b>Idade</b>				
Média ± DP	45,6 ± 22,9	41,5 ± 25,4	51,6 ± 17,6	0,120
Pediatríco (< 15 anos)	7 (13,5)	6 (18,8)	1 (4,8)	-
Adulto (16 a 59 anos)	32 (61,5)	19 (59,4)	14 (66,7)	-
Idoso (60 anos ou +)	13 (25,0)	7 (21,9)	6 (28,6)	-
<b>Sexo</b>				
Masculino	29 (55,8)	20 (62,5)	10 (47,6)	0,361
Feminino	23 (44,2)	12 (37,5)	11 (52,4)	0,285
<b>Unidade de internação</b>				
Emergência	3 (5,8)	2 (6,3)	1 (4,8)	0,819
Clínica Cirúrgica	5 (9,6)	2 (6,3)	3 (14,3)	0,328
Clínica Médica	10 (19,2)	4 (12,5)	6 (28,6)	0,143
Uti adulto	28 (53,8)	19 (59,4)	10 (47,6)	0,400
Uti neonatal	6 (11,5)	5 (15,6)	1 (4,8)	0,222
<b>Doenças de base e fatores risco</b>				
Diabetes	28 (53,8)	14 (43,8)	14 (66,7)	0,102
Infecção por HIV	2 (3,8)	0	2 (9,5)	0,066
Doença gastrointestinal	25 (48,1)	15 (46,9)	10 (47,6)	0,958
Doença pulmonar	8 (15,4)	3 (9,4)	5 (23,8)	0,151
Doença cardiovascular	2 (3,8)	0	2 (9,5)	0,075
Doença geniturinária	17 (32,7)	7 (21,9)	10 (47,6)	<b>0,049</b>
Doença autoimune	3 (5,8)	2 (6,3)	1 (4,8)	0,819
Doença tecido superficial	5 (9,6)	2 (6,3)	3 (14,3)	0,328
Neoplasia órgão sólido	7 (13,5)	5 (15,6)	2 (9,5)	0,521
Neoplasia hematológica	7 (13,5)	5 (15,6)	2 (9,5)	0,521
Grande queimado	3 (5,8)	2 (6,3)	1 (4,8)	0,819
Prematuridade/BPN	6 (11,5)	5 (15,6)	1 (4,8)	0,222
Neutropenia	8 (15,4)	6 (18,8)	2 (9,5)	0,359
Transplante de órgão/TMO	2 (3,8)	2 (6,3)	0	0,243
<b>Procedimentos invasivos</b>				
Cateter venoso central	46 (88,5)	29 (90,6)	17 (81,0)	0,309
Ventilação mecânica	35 (67,3)	22 (68,8)	13 (61,9)	0,607
Nutrição parenteral	29 (55,8)	17 (53,1)	12 (57,1)	0,774
Cateter urinário	47 (90,4)	28 (87,5)	19 (90,5)	0,738
Hemodiálise	10 (19,2)	3 (9,4)	7 (33,3)	<b>0,029</b>
Hemoterapia	31 (59,6)	19 (59,4)	12 (57,1)	0,872
Quimioterapia	7 (13,5)	4 (12,5)	3 (14,3)	0,851
Grande cirurgia	17 (32,7)	7 (21,9)	10 (47,6)	<b>0,049</b>
<b>Uso de antimicrobianos</b>				
Antibióticos sistêmicos (3 ou +)	47 (90,4)	26 (81,3)	21 (100,0)	<b>0,035</b>
Antifúngicos sistêmicos	41 (78,8)	23 (71,9)	18 (85,7)	0,239
<b>Uso de corticosteróides</b>	26 (50)	10 (31,3)	16 (76,2)	<b>0,001</b>
<b>Bacteremia prévia/concomitante</b>	15 (28,8)	10 (31,3)	5 (23,8)	0,556
<b>Febre (≥ 38°C)</b>	45 (86,5)	25 (78,1)	20 (95,2)	0,089
<b>Mortalidade</b>	23 (44,2)	14 (43,8)	9 (42,9)	0,949

## 5.7 Análise estatística

Foram avaliados no estudo os indicadores de infecção que apresentavam os dados referentes aos numeradores e denominadores necessários para o cálculo das taxas. A análise de dados foi descritiva para distribuição de frequências; a avaliação dos fatores de risco associados à candidemia por *C. albicans* versus não-*albicans* foi realizada através do teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas e teste T de Student para diferenças entre as médias das variáveis contínuas. Para a construção do banco de dados e análise estatística foram utilizados os programas Microsoft Excel 2010 e BioEstat 5.3 (AYRES et al., 2007).

### 5.7.1 Cálculo dos indicadores

$$DI \text{ de candidemia} = \frac{n^{\circ} \text{ de candidemias no período}}{n^{\circ} \text{ de pacientes} - \text{dia no período}} \times 1000$$

$$Letalidade = \frac{n^{\circ} \text{ de óbitos de pacientes com candidemia}}{n^{\circ} \text{ de pacientes com candidemia}} \times 100$$

$$CSAF = \frac{n^{\circ} \text{ de cepas de Candida sensíveis ao ATF}}{n^{\circ} \text{ de cepas de Candida testadas para o ATF}} \times 100$$

DI: Densidade de incidência

CSAF: Coeficiente de sensibilidade aos antifúngicos

ATF: Antifúngico

## 5.8 Limitações

Por se tratar de um estudo longitudinal retrospectivo com base em dados secundários, existe uma dependência da qualidade das informações contidas nos registros laboratoriais e hospitalares. Entretanto, a realização do cruzamento de dados laboratoriais, dos registros da CCIH e dos prontuários dos pacientes, objetivou aprimorar a qualidade dos mesmos.



### **5.9 Conceitos e definições**

Foram adotados os conceitos e definições de acordo com “Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar” (BRASIL, 2004) e “Critérios Nacionais de Infecção Relacionadas à Assistência à Saúde: Infecção de Corrente Sanguínea” (BRASIL, 2009b) (Anexo A).



## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto do estudo foi aprovado pela direção do HU-UFSC (Anexo B) e submetido ao do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE nº 32936614.9.0000.0121).



## 7 RESULTADOS

Os resultados deste trabalho estão descritos em forma de dois artigos científicos.

No apêndice B, encontra-se o primeiro artigo, intitulado **“Prevalência das infecções relacionadas à assistência à saúde em um hospital de ensino do sul do Brasil”** a ser submetido à revista *The Journal of Infection in Developing Countries*.

O segundo artigo, intitulado **“Candidemia em um hospital de ensino do Sul do Brasil: *Candida albicans* versus *Candida não-albicans*”** a ser submetido à revista *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, encontra-se no apêndice C.



## REFERÊNCIAS

- ANTUNES, Ana Graciela Ventura et al.. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev. Inst. Med. Trop.* v.46, n.5, p.239-41, 2004.
- ANVISA. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim Informativo sobre a Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde*. Brasília.v.1, n.1, 2011.
- ANVISA. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim Informativo sobre a Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde*. Brasília.v.4, 2012a.
- ANVISA. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim Informativo sobre a Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde*. Brasília.v.5, 2012b.
- AQUINO, Valério Rodrigues et al. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* v.9, n.5, p.411-8, 2005.
- ASHBEE, Ruth; BIGNELL Elaine M. (Ed.). *Pathogenic Yeasts*. Heidelberg: Springer; 2010.
- AYRES, M et al. *BioEstat 5.0 – Aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Biológicas e Médicas: Sociedade Civil Mamirauá, Belém*. Brasília: CNPq; 2007. 290 p.
- AZAMBUJA, Eliana Pinho; PIRES, Denise Pires de; VAZ, Marta Regina Cezar. Prevenção e controle da infecção hospitalar: as interfaces com o processo de formação do trabalhador. *Texto Contexto Enferm.*, v.13(n. esp.), p.79-86, 2004.
- BARBERINO, Maria Goreth et al.. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. *Braz. J. Infect. Dis.* v.10, n.1, p.36-40, 2006.

BARRETO, Maurício L. et al. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas e intervenções e necessidades de pesquisa. *The Lancet*, Série Saúde no Brasil, v.3, p.47-60, 2009.

BERGAMASCO, Maria Daniela et al.. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. *Mycoses*. v.56, n.3, p. 256-63, 2013.

BRADLEY, Suzanne F. Infection control: why our journals are important. *J. Infect. Control*, v.1, n.2, p. 21-22, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 196 de 24 de julho de 1983. Dispõe sobre as instruções para o controle e prevenção das infecções hospitalares. Brasília, 1983.

BRASIL. Ministério da Saúde. Normas e Manuais Técnicos: *Lavar as mãos – informações para profissionais de saúde*. Série A. Brasília, Centro de Documentação, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Desenvolvimento de Serviços de Saúde. Controle de Infecção Hospitalar: um marco conceitual na assistência hospitalar. *Rev. Contr. Infec. Hosp.* n.1, p.3-4, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Curso Básico de Controle de Infecção Hospitalar*. Caderno A. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Higienização das Mãos em Serviços de Saúde*. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Segurança do paciente: Higienização das Mãos em Serviços de Saúde*. Brasília, 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Infecção de Corrente Sanguínea*. Brasília, 2009b.



BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde*. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. *Manual Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática*. Brasília, 2013.

CANUTO, Mar Masiá; RODERO Félix Gutiérrez. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *The Lancet Infectious Diseases*, v.2, p. 550-563, 2002.

CASTRO, Izabel Cristina Costa Pires de; BOSIO, Regina Shiraishi. *Gestão do Controle de Infecção Hospitalar: Administrando a Qualidade do Serviço e a Marca do Hospital*. In: VIII SIMPÓSIO DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO E TECNOLOGIA. Rio de Janeiro, 2011.

CHANG, Marilene Rodrigues et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop.* v.50, n.5, p.265-8, 2008.

COLOMBO, Arnaldo L; NUCCI Marcio; SALOMÃO Reinaldo; BRANCHINI Maria Luiza Moretti; RICHTMANN Rosana; DEROSI Andrea; WEY Sergio B. High rate of non-*albicans* candidemia in brazilian tertiary care hospitals. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, n.34, p.281-86, 1999.

COLOMBO, Arnaldo L; GUIMARÃES, Thaís. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.36, p. 599-607, 2003.

COLOMBO, Arnaldo L; NUCCI, Marcio; PARK, Benjamin J; NOUER, Simone A; ARTHINGTON-SKAGGS, Beth; MATTA, Daniel A; WARNOCK, David; MORGAN, Juliette. Epidemiology of candidemia in Brasil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J. Clin. Microbiol.*, v.44, n.8, p. 2816-23, 2006.

COLOMBO, Arnaldo L.; GUIMARÃES, Thaís; SILVA, Ligia RBF; MONFARDINI, Leila PA; CUNHA, Anna KB; RADY, Patrícia; ALVES, Thelma; ROSAS, Robert C. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* v.28, n.5, p.570-6, 2007.

COLOMBO, Arnaldo L.; GARNICA, Marcia; ARANHA CAMARGO, Luis F; DA CUNHA, Clóvis A; BANDEIRA, Antônio C; BORGHI, Danielle; CAMPOS, Tatiana; SENNA, Ana L; VALIAS DIDIER, Maria E; DIAS, Viviane C; NUCCI, Márcio. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med. Mycol.* v.51, n.1, p. 38-44, 2013a. tertiary care hospitals

COLOMBO, Arnaldo L et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz. J. Infect Dis.* v.17, n.3, p.283–312, 2013b.

COLOMBO, Arnaldo L; GUIMARÃES, Thaís; SUKIENIK, Teresa; PASQUALOTTO, Alessandro C; ANDREOTTI, Ricardo; QUEIROZ-TELLES, Flavio; NOUER, Simone A; NUCCI, Márcio. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* v.40, n.10, 2014.

COSTA, Viviane Gevezier et al. Nosocomial bloodstream *Candida* infections in a tertiary-care hospital in South Brazil: a 4-year survey. *Mycopathologia.* v.78, n.3-4, p.243-50, 2014.

DIGNANI, Maria Cecília; SOLOMINKIN, Joseph S.; ANAISSIE, Elias J.. *Candida*. In: ANAISSIE, Elias J.; MCGINNIS, Michael R.; PFALLER, Michael A.(Ed.). *Clinical Mycology*. 2. ed. London: Churchill Livingstone; 2009.

DISMUKES, William E.; PAPPAS, Peter G.; SOBEL, Jack D. (Ed.). *Clinical Mycology*. 1. ed. Oxford: University Press; 2003.

DIXON, Dennis M.; WALSH, Thomas J.. *Antifungal agents*. In: BARON, Samuel (Ed.). *Medical Microbiology*. 4.ed. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. cap.76, p.21. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8263/>. Acesso em: 08 ago. 2014.

DONABEDIAN, Avedis. The definition of quality and approaches to its assessment. In: DONABEDIAN, Avedis. *Explorations in quality assessment and monitoring*. v.1. Ann Arbor, Michigan: Health Administration Press, 1980.

DONABEDIAN, Avedis; tradução de Roberto Passos Nogueira. *A Gestão da Qualidade Total na Perspectiva dos Serviços de Saúde*. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1994.

DOURADO, Marclébio Manuel Coelho; HINRICHSEN, Sylvia Lemos. Prevalência e fatores de risco de candidemia para paciente internado em hospital terciário da cidade do Recife. In: XVI CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPE. Recife, 2008.

ELLEPOLA, Arjuna N. B.; MORRISON, Christine J. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J. Microbiol.*, v.43, spec n., p.65-84, 2005.

FERNANDES, Antônio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia Vaz; FILHO, Nelson Ribeiro. *Infecção Hospitalar e suas Interfaces na Área da Saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. 953 p.

FONTANA, Rosane Teresinha. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. *Rev. Bras. Enferm.*, v.59, n.5, p.703-6, 2006.

FONTANA, Rosane Teresinha; LAUTERT, Liana. A prevenção e controle de infecções: um estudo de caso com enfermeiras. *Rev. Bras. Enferm.* v.59, n.3, p.257-61, 2006.

FRANÇA, João Cesar Beenke; RIBEIRO, Clea Elisa Lopes; QUEIROZ-TELLES, Flávio. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.41, n.1, p. 23-8, 2008.

FRIDKIN, Scott K. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin. Infect. Dis.*, v.41, p.1455-60, 2005.

GAREY, Kevin W. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin. Infect. Dis.* v.43, p. 25–31, 2006.

GIRÃO, Evelyne Santana et al. Seven-year trend analysis of nosocomial candidemia and antifungal (fluconazole and caspofungin) use in Intensive Care Units at a Brazilian University Hospital. *Med. Mycol.* v.46, n.6, p.581-8, 2008.

GODOY, Patrício et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v.98, n.3, p.401-405, 2003.

GOLDANI, Luciano Z.; MARIO, PS. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. *J. Infect.* v.46, n.3, p. 155-60, 2003.

GONÇALVES, Denise Cardoso; KREUTZ, Irene; LINS, Joceli F. Alencastro B. Albuquerque. A infecção hospitalar em Mato Grosso: desafios e perspectivas para enfermagem. *Texto Contexto Enferm.*,v.13, n. esp, p.71-8, 2004.

GONTIJO FILHO, Paulo. P. Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 27, n.2, p.97-102, 2006.

GUIMARÃES, Thaís et al. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int. J. Infect. Dis.* v.16, n.6, p. 442-7, 2012.

GUINEA, Jesus. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin. Microbiol. Infect.* v. 20, suppl 6, p.5-10, 2014.

HARBARTH, Stephan; SAX, Hugo; GASTMEIER, Petra. The preventable proportion of Nosocomial infections: an overview of published reports. *J. Hosp. Infect.*, n.54, n.4, p.258-66, 2003.

HINRICHSEN, Sylvia Lemos et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.41, n.4, p.394-398, 2008.

HINRICHSEN, Sylvia Lemos et al. Candidemia em dois hospitais terciários / Candidemia in two tertiary care hospitals. *Salud cienc.* v.18, n.7, p.618-622, 2011.

HOFFMANN-SANTOS, Hugo Dias et al. Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, midwest region of Brazil. *Mycopathologia.* v.76, n.5-6, p. 409-15, 2013.

KOLLEF, Marin et al. Septic shock due to *Candida*. *Clin. Infect. Dis.* v.54, n.12, p.1739-46, 2012.

KAVANAGH, Kevin (Ed.). *New Insights in Medical Mycology*. 1 ed. Dordrecht: Springer; 2007. 289 p.

LEROY, Olivier et al. Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units. *Critical care*, v.14:R98, 2010.

MARTINEZ, Roberto. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J. Bras. Pneumol.* v.32, n.5, p.449-60, 2006.

MEDRANO, Delia Jessica Astete et al. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. *Rev. Inst. Med. Trop.* v.48, n.1, p.17-20, 2006.

MENZIN, Joseph et al. Excess mortality, length of stay, and costs associated with serious fungal infections among elderly cancer patients: findings from linked SEER-Medicare data. *Value Health*, v.8, n.2, p.140-148, 2005.

MICELI, Marisa H.; DIAZ, José A.; LEE, Samuel A. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect. Dis.*, v.11, p.142-51, 2011.

MONDELLI, Alessandro Lia et al. Candidemia in a brazilian tertiary hospital: microbiological and clinical features over a six-year period. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis*, v.18, n.2, p. 244-252. 2012.

MORETTI, Maria Luiza et al. Is the incidence of candidemia caused by *Candida glabrata* increasing in Brazil? Five-year surveillance of *Candida* bloodstream infection in a university reference hospital in southeast Brazil. *Med. Mycol.* v. 51, n.3, p. 225-30, 2013.

MORRELL, Matthew; FRASER, Victoria J.; KOLLEF, Marin H. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 49, n.9, p. 3640–3645, 2005.

MOTTA, Adriana Lopes et al. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz. J. Infect. Dis.*, v.14, n.5, p.441-448, 2010.

NUCCI, Márcio et al. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin. Infect. Dis.*, v.51, n.5, p.561-70, 2010.

NUNES, Cintia Z. et al. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect. Dis.* v.13, n.486, 2013.

Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/486>. Acesso em: 25 jan. 2015.

NUNES, Maína de Oliveira. *Epidemiologia de candidemias e perfil de susceptibilidade das leveduras do gênero Candida em hospital universitário de Mato Grosso do Sul*. 2009. Dissertação - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.

OLAECHEA, Pedro M. et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.23, n.4, p. 323-330, 2004.

OLIVEIRA, Francisco B. M. et al. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma reflexão no tratamento das infecções hospitalares. *Rev. Interdisciplinar NOVAFAPI*. v.4, n.4, p.72-7, 2011.

OLIVEIRA, Vanessa Kummer Perinazzo et al. Fungemia caused by *Candida* species in a children's public hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010. *Rev. Inst. Med. Trop.* v. 56, n.4, p.301-5, 2014.

ORTEGA, Mar et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J. Hosp. Infect.* v.77, n.2, p.157-161, 2011.

PAPPAS, Peter G. et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, v.48, n.1, p.503-35, 2009.

PASSOS, Xisto Sena et al. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* spp. bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. *Mycopathologia.* v.63, n.3, p.145-51, 2007.

PASQUALOTTO, Alessandro Comarú et al. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* v. 29, n.9, p. 898-9, 2008.

PEABODY, John W. et al. Improving the quality of care in developing countries. In: JAMISON, Dean T. et al (Ed.) *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2. ed. Washington: World Bank; 2006. p.1293-1307.

PFALLER, Michael A. et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latina America, 1997-1998. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.44, n.3, p.747-51, 2000.

PFALLER, Michael A.; DIEKEMA, Daniel J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.20, n.1, p.133-163, 2007.

PIMENTEL, Fabiana Cortez. *Caracterização e avaliação do perfil de suscetibilidade a antifúngicos dos agentes de candidemia em hospital público de referência da Baixada Santista, Brasil*. 2012. Dissertação - Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo-SES SP, São Paulo, 2012.

PITTET, Didier; DONALDSON, Liam. Challenging the world: patient safety and health care-associated infection. *Int .J. Qual. Health Care*, v.18, n.1, p.4-8, 2006.

PURISCO, Sônia Ueda. *Prevalência e sensibilidade a antifúngicos de espécies de Candida pouco frequentes como agentes de candidemia*. 2010. Dissertação - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - Programa de Pós-graduação em Ciências, São Paulo, 2010.

REX, John H.; SOBEL, Jack D. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.* v.32, p.1191-1200, 2001.

RICHARDS, Michael J. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, v.21, n.8, p.510-515, 2000.

ROSSI, Flávia. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect. Dis.* v.52, n.9, p. 1138-43, 2011.

RUEDA, Jacqueline Oliveira. *Descrição dos episódios de candidemia de origem Nosocomial no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes*. 2006. Dissertação - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2006.

SAMPAIO CAMARGO, Thiago Zinsly et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am. J. Infect. Control.* v.38, n.7, p.546-51, 2010.

SCHMALRECK, Arno F. et al. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multicentre study. *Mycoses.* v.55, n.3, p.124-137, 2012.

SHEPPARD, Don; LAMPIRIS, Harry W. Agentes antifúngicos. In: KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. (Org.). *Farmacologia Básica e Clínica*. Porto Alegre:AMGH; 2014. cap.48. p. 849-59.

SIDRIM, José Júlio Costa; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha. *Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

SIFUENTES-OSORNIO, José; CORZO-LÉON, Dora E.; PONCE-DE-LÉON, Alfredo. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr. Fungal Infect. Rep.*, v.6, n.1, p.23-34, 2012.



TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flávio. *Microbiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu Rio, 2008.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – SCIH/CCIH/HU/UFSC. Boletim Epidemiológico, Florianópolis, 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – SCIH/CCIH/HU/UFSC. Boletim Epidemiológico, Florianópolis, 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – SCIH/CCIH/HU/UFSC. Boletim Epidemiológico, Florianópolis, 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – SCIH/CCIH/HU/UFSC. Boletim Epidemiológico, Florianópolis, 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – SCIH/CCIH/HU/UFSC. Boletim Epidemiológico, Florianópolis, 2013.

VELASCO, Eduardo; BIGNI, Ricardo. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* v.27, n.11, p. 1071-8, 2008.

WILLE, Marcos Paulo et al. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* v.8, n.3, p. 288-92, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World Alliance for Patient Safety. Global patient safety challenge 2005-2006 : “Clean care is safer care”*. Geneva: WHO Press, 2006. 205p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World Alliance for Patient Safety. Summary of the evidence on Patient Safety: implications for research*. Geneva: WHO Press, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Patient Safety Research: better knowledge for safer care*. Geneva: WHO Press, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report on the burden of endemic health care associated infection worldwide. A systematic review of the literature*. Geneva: WHO Press, 2011a. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507_eng.pdf) Acesso em: 25 nov. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. *European strategic action plan on antibiotic resistance*. Copenhagen: WHO, 2011b. Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/147734/wd14E\\_AntibioticResistance\\_111380.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf?ua=1) Acesso em: 25 nov. 2014

XAVIER, Paula Cristhina Niz et al. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul / Neonatal candidemia in a public hospital in Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.4, n.5, p. 459-463, 2008.

XESS, Immaculata et al. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of North India: 5-year study. *Infection*, v.35, n.4, p.256-59, 2007.



**Uso de medicamentos**

Antibióticos sistêmicos ( )

Antifúngicos sistêmicos

- Fluconazol ( )
- Anfotericina B desoxicolato ( )
- Formulações lipídicas de anfotericina ( )
- Voriconazol ( )
- Outros ( )

Corticoterapia sistêmica ( )

**Procedimentos invasivos**

Quimioterapia ( )

Hemoterapia ( )

Cateter venoso central ( )

Nutrição parenteral ( )

Sonda vesical ( )

Ventilação mecânica ( )

Hemodiálise ( )

Grandes cirurgias ( ) Quais?

**Dados microbiológicos**

Data do episódio de candidemia: / /

Espécie de *Candida* isolada em hemocultura:Teste de sensibilidade do isolado de *Candida* aos antifúngicos.

- Anfotericina B CIM ( ) Interpretação ( )
- Fluconazol CIM ( ) Interpretação ( )
- Voriconazol CIM ( ) Interpretação ( )
- Não realizado ( )

Bacteremia

- prévia ( )
- concomitante ( ) Espécie?

**Desfecho clínico**

Tempo de hospitalização pós-diagnóstico de candidemia:

Óbito ( ) em: / /

Alta ( ) em: / /

Transferência ( ) em: / /

**Responsável pela coleta de dados:****Data:**

Apêndice B – Artigo Científico

**PREVALÊNCIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À  
ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UM HOSPITAL DE ENSINO DO  
SUL DO BRASIL.**

Sara Letícia Kretzer<sup>1</sup>, Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>, Emil Kupek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC;

<sup>2</sup> Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

## **Prevalência das infecções relacionadas à assistência à saúde em um hospital de ensino do Sul do Brasil.**

Sara Letícia Kretzer<sup>1</sup>, Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>, Emil Kupek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

<sup>2</sup> Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

### **Resumo**

**Introdução:** As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo, com elevados tempo de hospitalização e custos de tratamento. Este estudo objetivou descrever a ocorrência de IRAS em hospital universitário brasileiro.

**Metodologia:** Um estudo retrospectivo de indicadores de infecção hospitalar foi conduzido em um hospital público de ensino do Sul do Brasil, de janeiro de 2009 a dezembro de 2013.

**Resultados:** As taxas de infecção hospitalar (IH) e de pacientes com IH foram 6,2 e 4,2%, respectivamente e a densidade de incidência de IH (DIIH) variou entre 9,1 e 14,5/1000 pacientes-dia. Nas unidades de terapia intensiva (UTIs), a DIIH entre adultos foi de 46,3/1000 pacientes-dia, com média de permanência de 9,9 dias e entre os neonatos, foi de 29,7/1000 pacientes-dia, com média de permanência de 19,1 dias. Os indicadores de infecção primária de corrente sanguínea laboratorial (IPCSL) associada a cateter venoso central (CVC) em UTI adulto e UTI neonatal, apresentaram taxa média de 6,6/1000 CVC-dia e 19,4/1000 CVC-dia, respectivamente.

**Conclusão:** As altas taxas de DIIH e IPCSL observadas sugerem a necessidade de vigilância da assistência prestada aos pacientes nas UTI adulto e neonatal de forma a promover as ações corretivas e preventivas adequadas. No Brasil, a carência de dados sobre as IRAS dificulta as comparações entre instituições hospitalares, comprometendo o diagnóstico situacional e a aplicação de medidas voltadas a segurança do paciente.

**Palavras-chave:** Infecções relacionadas à assistência à saúde. Segurança do paciente. Infecção primária de corrente sanguínea. UTI.

## **Prevalence of healthcare-associated infections in a teaching hospital in Southern Brazil.**

Sara Letícia Kretzer<sup>1</sup>, Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>, Emil Kupek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

<sup>2</sup> Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

### **Abstract**

**Introduction:** Healthcare-associated infections (HAIs) are among the leading causes of morbidity and mortality worldwide, with an increased length of stay and treatment costs. This study aimed to describe the occurrence of HAI in a Brazilian university hospital.

**Methodology:** A retrospective study of hospital infection indicators was conducted in a public teaching hospital in Southern Brazil, from January 2009 to December 2013.

**Results:** The percentages of HAIs and patients with HAI were 6,2% and 4,2%, respectively. The incidence density of HAI (IDHAI) varied between 9,1 and 14,5 per 1000 patient-days. In intensive care units (ICUs), IDHAI among adults was 46,3 per 1000 patient-days, with a median length stay of 9,9 days; among neonates, it was 29,7 per 1000 patient-days, with a median length stay of 19.1 days. Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) average rate in adult and neonatal ICU were 6,6 per 1000 CVC-days and 19,4 per 1000 CVC-days respectively.

**Conclusion:** High IDHAI and CLABSI rates suggest the need for surveillance of the assistance provided to patients in adult and neonatal ICUs in order to promote appropriate corrective and preventive measures. In Brazil, the lack of data on IRAS hampers the comparisons between hospitals, compromising the situational diagnosis and the implementation of patient safety initiatives.

**Keywords:** Healthcare-associated infections. Patient safety. Bloodstream infection. ICU.

## INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são aquelas que ocorrem em pacientes de um hospital ou outras instalações de saúde, no qual a infecção não se encontrava presente ou em incubação no momento da admissão [1]. Como um dos efeitos adversos mais comuns em assistência à saúde e uma das principais causas de morbidade e letalidade hospitalar, essas infecções são responsáveis por um elevado tempo de internação e por gastos excessivos dos sistemas de saúde, representando assim, uma importante questão de segurança do paciente [2,3,4].

As IRAS ganharam destaque com o aumento na sobrevida de pacientes graves e suscetíveis a infecções oportunistas, associados à baixa adesão às práticas de higienização das mãos, manejo inadequado de insumos, além de fatores estruturais como a falta de pessoal e alto nível de ocupação de leitos hospitalares [4,5,6,7]. Esse tipo de evento adverso ocorre em todos os países, embora as taxas de infecção demonstrem ser mais elevadas nos sistemas de saúde de países com menores recursos [1].

No Brasil, o aumento do acesso à assistência hospitalar de alta tecnologia gerou um incremento na ocorrência de infecções [8] e apesar da regulamentação das ações de controle e prevenção das infecções hospitalares (IH) ter ocorrido na década de 1980 [9], as taxas de infecção permanecem elevadas e negligenciadas [2,10], com dados de vigilância e recursos (humano e financeiro) limitados em algumas regiões [11,12].

A taxa de infecção é um dado importante a ser considerado e constitui um índice que reflete a qualidade de assistência de um hospital [1,13]. De acordo com dados oficiais brasileiros, a taxa de IH de 15% pode ser considerada elevada se comparada à média mundial de 8,7% [14]. Apesar da importância dos indicadores na avaliação do processo de cuidado hospitalar, são escassas as publicações sobre IRAS no país [2,11].

Em hospitais públicos de diversos países, predominam as IRAS associadas ao uso de dispositivos invasivos e a procedimentos cirúrgicos [1,4] e esses, por constituírem fatores de risco passíveis de modificação e/ou intervenção, são alvos prioritários das medidas de prevenção e controle de infecções [15].

Sob essa ótica, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil vem coordenando ações de segurança do paciente e de controle de IRAS,



com destaque ao compromisso de “eliminação das infecções de corrente sanguínea associadas ao uso de CVC” [15-17]. Em 2010, foram definidos dois indicadores nacionais que visam identificar o padrão das IRAS nos hospitais do país. Os indicadores de densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea confirmada laboratorialmente (IPSL) e confirmada por critérios clínicos (IPCSC) em pacientes de UTI em uso de CVC, são de notificação obrigatória por serviços de saúde que possuam dez ou mais leitos de UTI adulto, pediátrica ou neonatal [18].

No intuito de contribuir na discussão das IRAS e nas iniciativas de promoção da segurança do paciente e da qualidade de assistência no Brasil, foram analisados os principais indicadores de infecção de um hospital público de ensino de Florianópolis, SC, Brasil.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, com a análise de dados secundários de um hospital universitário (HU/UFSC) localizado em Florianópolis, SC, Brasil. O HU/UFSC é um hospital geral, com 240 leitos de internação (14 leitos em UTI adulto e 5 leitos em UTI neonatal), que presta assistência ambulatorial e hospitalar através do Sistema Único de Saúde (SUS) e atua como referência estadual em atendimentos de alta complexidade clínica e cirúrgica, além dos serviços de oncologia e transplante hepático.

Foram objeto de análise as taxas de infecção hospitalar (TxIH), as taxas de pacientes com infecção hospitalar (TxPIH), as densidades de incidência de infecção hospitalar (DIIH) e as taxas de infecção primária de corrente sanguínea laboratorial (IPCSL) em UTI adulto e UTI neonatal referentes ao período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. As variáveis utilizadas na determinação dos indicadores hospitalares foram: número de pacientes no período (número de saídas), número de infecções hospitalares no período, número de pacientes com infecção hospitalar no período, número de pacientes-dia no período, número de cateter venoso central-dia (CVC-dia) no período e número de infecções hospitalares relacionadas à CVC no período. As variáveis foram obtidas a partir dos boletins epidemiológicos anuais disponibilizados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH).

O estudo foi aprovado pela direção do hospital, com a utilização exclusiva de dados secundários e sem intervenções aos pacientes admitidos na instituição. A construção do banco de dados e a análise estatística incluíram o cálculo das taxas de IH, PIH, DIIH, IPCSL e seus intervalos de confiança de 95% através dos programas Microsoft Excel versão 2010 e BioEstat versão 5.3 [19].

## RESULTADOS

Verificamos no HU/UFSC, a taxa média de IH de 6,2 % (IC 95% de 5,5 a 6,6%) e a taxa média de PIH de 4,6% (IC 95% de 4,0 a 4,9%) (figura 1). A densidade de incidência média de IH não foi calculada devido à ausência de registro do denominador (número de pacientes-dia) referente ao ano de 2011. No entanto, as densidades de incidência de IH identificadas no restante do período variaram entre 9,08 e 14,48/1000 pacientes-dia.

Nas UTI adulto e UTI neonatal, as densidades de incidência média de IH foram 46,3 (IC 95% de 40,5 a 51,9) /1000 pacientes-dia e 28,2 (IC 95% de 24,5 a 31,6) /1000 pacientes-dia, respectivamente (figura 2). O tempo médio de permanência na UTI adulto foi de 9,9 dias e na UTI neonatal foi de 19,1 dias.

Com relação aos indicadores nacionais de infecção, a taxa média de IPCSL em UTI adulto foi de 6,6 (IC 95% de 4,7 a 8,1) /1000 CVC-dia e em UTI-neonatal, foi 19,4 (IC 95% de 9,9 a 28,0) /1000 CVC-dia (figura 3). Os dados utilizados para a análise dos indicadores hospitalares estão resumidos na tabela 1.

## DISCUSSÃO

Observamos no HU/UFSC, taxas médias de IH (6,2%) e de PIH (4,6%) próximas a meta de 5% estabelecida pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição. Apesar disso, esses valores foram semelhantes aos referidos em países europeus e Estados Unidos (EUA), onde a estimativa é de 7,6 infecções para cada 100 pacientes [20-22]. Essas comparações, no entanto, são generalizações cuja interpretação é controversa, pois envolve serviços com

características muito distintas e depende da metodologia utilizada para a coleta e análise de dados.

A CCIH do HU adota o modelo de vigilância epidemiológica de infecções hospitalares americano do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) e *Centers of Disease Control* (CDC) conforme recomendação do MS. Essa metodologia de vigilância envolve a utilização de critérios microbiológicos para a definição das infecções em unidades críticas do hospital, o que demanda tempo, resulta em custos para a instituição e impacta em grande parte dos hospitais brasileiros que não dispõem de recursos e de laboratório de microbiologia próprio [11].

Diante dessa realidade, os dados nacionais são insuficientes [2, 23] para uma avaliação fidedigna da magnitude das IH no Brasil, entretanto, o MS [24] referiu uma taxa média de 15,5% em hospitais terciários, com maiores índices em unidades de terapia intensiva (UTIs), unidade de queimados, neonatologia e clínica cirúrgica de hospitais públicos. Um estudo promovido em cerca de 70 % dos hospitais brasileiros identificou uma taxa de 9% de IH, com 14% de mortalidade associada [25]. As IHs estão entre as seis principais causas de óbito no país, acompanhadas pelas neoplasias e doenças cardiovasculares [26].

De uma maneira geral, apesar da escassez de dados, os países em desenvolvimento demonstram uma prevalência de infecção superior a de países europeus e EUA [20]. São muitas as razões que justificam essa diferença de prevalências, tais como treinamentos em controle de infecção insuficientes; baixa aderência aos protocolos de higiene das mãos; déficit de profissionais de saúde; recursos financeiros e estruturais escassos; uso inadequado e prolongado de antimicrobianos e de dispositivos invasivos; alta ocupação de leitos hospitalares e falta de apoio de gestores [27].

As taxas gerais de IH e PIH da UTI do HU/UFSC não foram avaliadas, pois alguns pacientes ao permanecem por poucas horas (pós-operatórios) nessas unidades, geram um denominador que subestima a importância do número de infecções. A DIIH leva em consideração o tempo de internação e expressa o número de pacientes expostos ao risco e a intensidade, em dias, dessa exposição. Sendo assim, em UTI, é recomendável o uso de um denominador baseado em paciente-dia ou procedimento-dia e não baseado em admissões ou saídas.

Os valores médios de DIIH encontrados nas UTI adulto e UTI neonatal do HU/UFSC foram 46,3/1000 pacientes-dia e 29,7/1000 pacientes-dia, respectivamente (figura 2). É possível perceber que embora o tempo médio de permanência na UTI neonatal represente o

dobro do tempo médio de permanência na UTI adulto, os valores de DIIH na unidade neonatal são consideravelmente inferiores. A explicação pode estar relacionada às diferenças nas práticas de assistência, mas também com as características da população atendida em cada unidade, como exemplo, a internação de pacientes pós-cirúrgicos graves na UTI adulto.

De acordo com revisão de Sydnor e Perl [4] a DIIH de 17,0/ 1000 pacientes-dia em UTI adulto de países desenvolvidos, contrasta com a taxa de 42,7/ 1000 pacientes-dia de UTIs de países em desenvolvimento. Esses dados demonstram a importância da vigilância por parte da CCIH, de áreas críticas como a UTI adulto e a UTI neonatal. Os pacientes admitidos em UTI apresentam um risco elevado de adquirir infecções, devido à maior exposição aos procedimentos invasivos e aos equipamentos de suporte à vida [2,28]. Nessas unidades, em nível mundial, pelo menos um em cada quatro pacientes adquire uma infecção durante sua estada no hospital e em países como o Brasil, a proporção estimada é de 40% ou mais [1,4] com uma letalidade de até 44% [5].

Como um dos principais dispositivos invasivos adotados durante a assistência à saúde, os CVCs são amplamente utilizados na administração intravenosa de hemoderivados, medicamentos e nutrição parenteral, bem como no acesso a hemodiálise e monitorização hemodinâmica. O seu uso, no entanto, representa um fator risco para a ocorrência de infecções de corrente sanguínea em ambiente nosocomial [27].

As densidades de incidência de IPSCL e de IPCSC em pacientes de UTI em uso de CVC são indicadores de resultado utilizados na avaliação da qualidade de assistência, que permitem verificar a aderência dos profissionais de saúde às práticas corretas de inserção, manipulação e cuidados de CVC. Os indicadores estão definidos no manual “Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde: Corrente Sanguínea” [29] e são de notificação obrigatória pela CCIH dos serviços de saúde com dez ou mais leitos de UTI [15]. Esses indicadores são úteis na avaliação de programas e políticas públicas, pois traduzem quantitativamente o processo e possibilitam as comparações entre instituições de saúde semelhantes.

De acordo com a ANVISA [30], o nível de cobertura dos dados nacionais de IPCSL no ano de 2012 foi de 57,9% e devido a diferenças nos critérios diagnósticos utilizados para a definição de IHS nos hospitais brasileiros, muitos encontram dificuldades em realizar as notificações de acordo com a padronização do MS, comprometendo o diagnóstico situacional em algumas regiões do Brasil. No HU/UFSC, a

vigilância do paciente em UTI neonatal foi adaptada aos critérios nacionais apenas no ano de 2013. O valor médio de IPCSL da unidade no período do estudo foi de 19,4/1000 CVC-dia, enquanto na UTI adulto, foi de 6,6/1000 CVC-dia. Esses valores estão acima das medianas nacionais de 4,2 infecções/1000 CVC-dia em UTI adulto e 9,7 a 12,1 infecções/1000 CVC-dia, em UTI neonatal [30].

Além disso, quando observada a evolução de IPSCL na UTI neonatal (figura 3), é possível perceber uma curva ascendente até o ano de 2012, com queda acentuada em 2013. De acordo com registros do hospital, o número de leitos disponíveis foi reduzido nesse mesmo ano, devido a problemas estruturais na unidade. Em pleno funcionamento, a unidade dispõe de apenas cinco leitos de internação, o que pode comprometer a interpretação dos valores e a comparação com outros serviços de saúde. No entanto, os valores crescentes do indicador demandam investigação e indicam a necessidade de vigilância dos processos de assistência da unidade. É importante ressaltar que taxas elevadas de IPSCL não representam necessariamente assistência inadequada, no entanto, as taxas muito baixas podem indicar falhas na busca ativa de dados.

Os valores de IPCSL nacionais devem ser analisados e comparados com critério, pois representam hospitais com características diversas no que diz respeito a porte, nível de complexidade e criticidade dos pacientes. A taxa agregada brasileira expressa uma média do indicador, que não permite comparações entre diferentes países [17,31], assim como o uso dos critérios do CDC pode não representar de forma adequada a realidade do controle de infecção nas instituições brasileiras [32,33].

De uma maneira geral, as taxas de infecções associadas a dispositivos em UTIs de países de menores recursos, são superiores aquelas obtidas nos EUA [33]. Segundo Rosenthal [34], as IPCSL nos países em desenvolvimento, variam entre 1,6 e 44,6/1000 CVC-dia em UTI adulto/pediátrica e entre 2,6 e 60,0/1000 CVC-dia em UTI neonatal e as taxas brasileiras, entre 9,1 a 34,0 /1000 CVC-dia em UTI adulto e 3,1 a 60,0/1000 CVC-dia em UTI neonatal. A discrepância no Brasil fica mais evidente quando comparados os hospitais públicos e privados. Enquanto Paula et al.[35] referiram taxa de 15,8/1000 CVC-dia em UTI adulto de hospital universitário paulista, uma média de 3,5 infecções /1000 CVC-dia foi reportada pela Associação Nacional de Hospitais Privados [36]. Por outro lado, nos EUA, um estudo multicêntrico conduzido em hospitais de ensino apresentou 1,65 infecções /1000 CVC-dia em UTI adulto [37] e Guerin et al. [38] identificaram 5,7

infecções /1000 CVC-dia em hospital universitário de Denver. Na Europa, taxas inferiores foram observadas em hospitais da Inglaterra (1,19/1000 CVC-dia) [39] e da Escócia (0,3/1000 CVC-dia) [40].

Diante dessa variabilidade nos indicadores, os relatórios publicados pelo *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) oferecem taxas de referência mais adequadas aos hospitais de países em desenvolvimento com realidades socioeconômicas semelhantes. O INICC é um programa multicêntrico de vigilância de infecções que utiliza a metodologia do NHSN/CDC para monitorar dados de 43 países da América Latina, Ásia, África e Europa. No último relatório, a IPCSL em UTI adulto e pediátrica foi de 4,78/1000 CVC-dia (IC 95%, 4,7-4,9) e na UTI neonatal foi 5,17/1000 CVC-dia (IC 95%, 4,5-5,9) [33].

Como no Brasil, a rede de assistência hospitalar apresenta grandes variações regionais quanto à disponibilidade de serviços e características da população atendida [11], há que se considerar que essas diferenças nas condições estruturais e nas características de assistência dos serviços hospitalares, dificultam as comparações com os valores de referência disponíveis. No entanto, o acompanhamento das taxas de infecção de um hospital ao longo do tempo através de diagramas de controle (médias, limites superiores e inferiores), permite identificar variações naturais dos indicadores e perceber as reais necessidades de investigação e de intervenções [41].

Embora as IRAS não possam ser totalmente eliminadas, a adoção de medidas simples e de baixo custo, como a lavagem das mãos, é comprovadamente eficiente na redução das infecções [7,42]; é aceito que pelo menos 20% de todas as IRAS possam ser evitadas. Segundo Harbarth [43], até 70% das IRAS podem ser prevenidas dependendo do tipo de infecção, das características do paciente e do contexto hospitalar. Os fatores de risco das IRAS relacionados à pacientes (gravidade da doença, imunossupressão e tempo de permanência) são inerentes ao processo de cuidado, entretanto, os fatores iatrogênicos (uso de antimicrobianos e uso de cateteres) e os fatores organizacionais (contaminação ambiental, recursos humanos insuficientes e espaço físico inadequado) são passíveis de intervenções [15], exigindo a colaboração de toda a comunidade hospitalar [6]. Ademais, estudos realizados em diversos países têm demonstrado a importância da aplicação de pacotes de medidas de cuidado (*bundles*) na prevenção de infecções associadas à CVC. Os *bundles* envolvem melhorias nas técnicas de inserção e manutenção de cateteres, vigilância de indicadores, educação profissional e *feedback* de dados [4,35,44].

A CCIH tem papel fundamental nas ações de controle das IH e desde que proporcionadas condições adequadas para a sua atuação, pode promover ações capazes de reduzir a ocorrência e o custo das infecções hospitalares [2,4,45]. A análise de custo das intervenções permite otimizar a aplicação de recursos nos hospitais [27,46] e as iniciativas educacionais e normativas adaptadas à realidade da instituição, embora desafiadoras, constituem importantes ferramentas no combate às IRAS [4,23,35,47-50].

Hospitais são organizações multiprofissionais complexas e os hospitais universitários, por suas peculiaridades, dispõem de um quadro funcional diversificado e dinâmico. Isso favorece a ocorrência de infecções e dificulta a aplicação e manutenção das medidas de segurança do paciente [23] que requerem cooperação de toda equipe envolvida no cuidado [13,51]. No entanto, as vantagens destas medidas são inquestionáveis [3,48,49], com a otimização de recursos e a promoção de uma assistência de qualidade [4] e de resolutividade, dentro de limites econômicos e éticos.

De modo geral, muito ainda precisa ser feito para a redução das IRAS no Brasil. Destacamos a necessidade do incentivo aos estudos epidemiológicos em hospitais brasileiros, visando à discussão das taxas de infecção dentro de uma perspectiva nacional. Além disso, é importante a adaptação das CCIHs aos critérios de infecção do MS, para contribuir na representatividade dos relatórios nacionais e reduzir as limitações na interpretação dos indicadores. O HU/UFSC apresentou taxas gerais de infecção dentro de valores aceitáveis, no entanto, os indicadores DIIH e IPCSL observados nas UTI adulto e neonatal, sugerem a necessidade de investigação da assistência prestada aos pacientes de forma a identificar as oportunidades de aplicação das medidas corretivas e preventivas adequadas.

Por se tratar de um estudo retrospectivo com base em dados secundários, consideramos como limitação desse estudo, a dependência da qualidade das informações contidas nos registros hospitalares.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (2008) World Alliance for Patient Safety. Summary of the evidence on patient safety: implications for research. Geneva: WHO Press 118p.
2. Castro ICCP, Bosio RS (2011) Gestão do controle de infecção hospitalar: administrando a qualidade do serviço e a marca do hospital. In: VIII Simpósio de Excelência em Gestão e Tecnologia. Rio de Janeiro 14p.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2009) Segurança do paciente: higienização das mãos em serviços de saúde. Brasília: Anvisa 95p.
4. Sydnor ER, Perl TM (2011) Hospital epidemiology and control in acute-care settings. Clin Microbiol Rev 24:141-173.
5. World Health Organization (2005) World Alliance for Patient Safety. Global patient safety challenge 2005-2006 : “clean care is safer care”. Geneva: WHO Press 25p.
6. Azambuja EP, Pires DP, Vaz MRC (2004) Prevenção e controle da infecção hospitalar: as interfaces com o processo de formação do trabalhador. Texto Contexto Enferm 13:79-86.
7. Pittet D, Donaldson L (2006) Challenging the world: patient safety and healthcare-associated infection. Int J Qual Health Care 18:4-8.
8. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC (2009) Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas e intervenções e necessidades de pesquisa. The Lancet 3:47-60.
9. Ministério da Saúde do Brasil (1983) Portaria nº 196 de 24 de julho de 1983. Dispõe sobre as instruções para o controle e prevenção das infecções hospitalares. Brasília: MS.



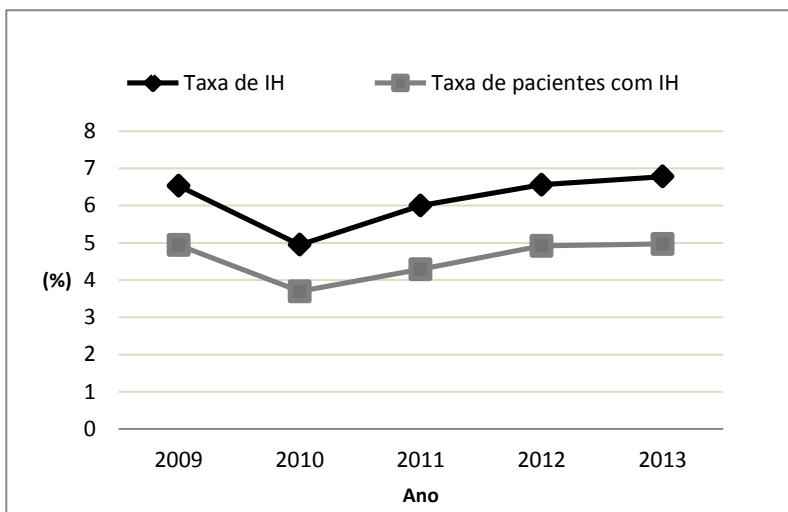
10. Santos AMR, Cabral LAF, Brito DS, Madeira MZA, Costa e Silva MED, Carvalho e Martins MC (2008) As representações sociais da infecção hospitalar elaboradas por profissionais de enfermagem. *Rev Bras Enferm* 61:441-446.
11. Gontijo Filho PP (2006) Problemas da vigilância epidemiológica de infecções hospitalares sem o uso de critérios microbiológicos no Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 27:97-102.
12. Bradley SF (2012) Infection control: why our journals are important. *J Infect Control* 1: 21-22.
13. Gonçalves DC, Kreutz I, Lins JF, Alencastro BA (2004) A infecção hospitalar em Mato Grosso: desafios e perspectivas para enfermagem. *Texto Contexto Enferm* 13:71-78.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2004) Curso básico de controle de infecção hospitalar caderno A. Brasília: Anvisa 176p.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2013) Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde: uma reflexão teórica aplicada à prática. Brasília: Anvisa 168p.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2011) Boletim informativo sobre a segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde: prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Anvisa 10p.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2012) Boletim informativo sobre a segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde: análise dos dados das notificações para o indicador de infecção em corrente sanguínea em unidade de terapia intensiva – 1º semestre 2011. Brasília: Anvisa 22p.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2010) Indicadores nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Anvisa 17p.
19. Ayres M et al. *BioEstat* 5.0 (2007) Aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Biológicas e Médicas: Sociedade Civil Mamirauá, Belém. Brasília: CNPq 290 p.

20. World Health Organization (2011) Report on the burden of endemic health care associated infection worldwide. A systematic review of the literature. Geneva: WHO Press 34p.
21. Health Protection Agency (2011) English national point prevalence survey on healthcare associated infections and antimicrobial use: preliminary data. HPA: London 139p.
22. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK (2014) Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 370:1198-1208.
23. Resende DS, Moreira do Ó J, Brito DD, Abdallah VOS, Gontijo Filho PP (2011) Reduction of cateter-associated bloodstream infections through procedures in newborn babies admitted in a university hospital intensive care unit in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 44:731-734.
24. Ministério da Saúde (1994) Controle de Infecção Hospitalar: um marco conceitual na assistência hospitalar. *Rev. Contr. Infec. Hosp* 1:3-4.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2006) Panorama do controle de infecção hospitalar no Brasil: o resultado de 20 anos de ações no país. Brasília: GGES.
26. Medeiros EAS (2004) Infecção hospitalar: situação atual e medidas de prevenção. In: Salomão R, Pignataria CC *Guia de medicina ambulatorial*. 1ª ed. São Paulo: Manole 536p.
27. The Joint Commission (2012) Preventing central line-associated bloodstream infections: a global challenge, a global perspective. Oak Brook: Joint Commission Resources 136p.
28. Oliveira FBM, Lima LM, Moura MEB, Nunes BMVT, Oliveira BM (2011) Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma reflexão no tratamento das infecções hospitalares. *Rev Interdisciplinar NOVAFAPI* 4:72-77.

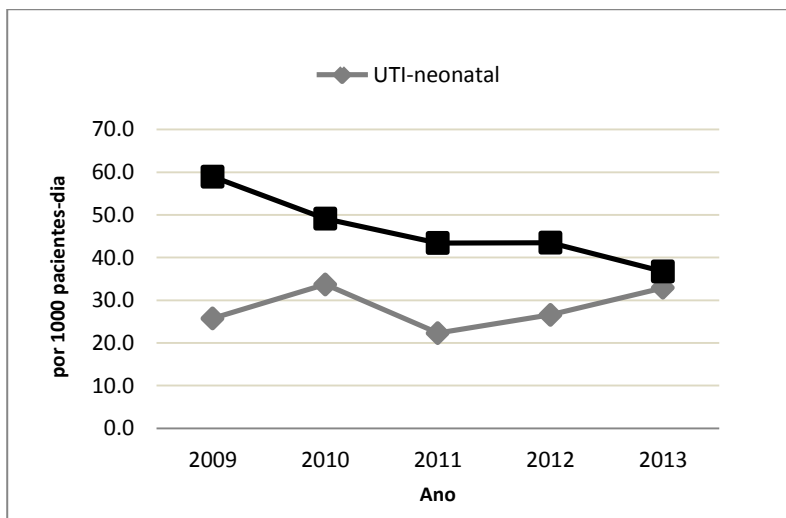
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2009) Corrente sanguínea: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Anvisa 9p.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2013) Boletim informativo sobre a segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Indicador nacional de infecção hospitalar – infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central: análise dos dados das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2012. Brasília: Anvisa 22p.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2012). Boletim informativo sobre a segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Indicador de infecção primária em corrente sanguínea: análise dos dados das unidades de terapia intensiva brasileiras no ano de 2011. Brasília: Anvisa 22p.
32. Ferreira J, Bouzada MC, Jesus LA, Cortes MC, Armond GA, Clemente WT, Anchieta LM, Romanelli RM (2014) Evaluation of national health-care related infection criteria for epidemiological surveillance in neonatology. *J Pediatr* 90:389-395.
33. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, Leblebicioglu H, Abu Khader I, Miranda Novales MG, Berba R, Ramírez Wong FM, Barkat A, Pino OR, Dueñas L, Mitrev Z, Bijie H, Gurskis V, Kanj SS, Mapp T, Hidalgo RF, Ben Jaballah N, Raka L, Gikas A, Ahmed A, Thu le TA, Guzmán Siritt ME (2014) International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008. *Am J Infect Control* 42:942-956.
34. Rosenthal VD (2009) Central line-associated bloodstream infections in limited-resource countries: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 49:1899-1907.
35. Paula AP, Oliveira PR, Miranda EP, Felix CS, Lorigados CB, Giovani AM, Lima ALL (2012) The long-term impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infections in a surgical intensive care unit. *Clinics* 67:969-970.
36. Associação Nacional de Hospitais Privados (2015) Relatório anual. Observatório: Anahp 239p.

37. Edwards JR, Peterson KD, MuY, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrel G, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC (2009) National Health care Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008. *Am J Infect Control* 37:783-805.
38. Guerin K, Wagner J, Rains K, Bessesen M (2010) Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. *Am J Infect Control* 38:430-433.
39. Culshaw N, Glover G, Whiteley C, Rowland K, Wyncoll D, Jones A, Shankar-Hari M (2014) Healthcare-associated bloodstream infections in critically ill patients: descriptive cross-sectional database study evaluating concordance with clinical site isolates. *Annals of Intensive Care* 4:1-7.
40. Health Protection Scotland (2014) Surveillance of Healthcare Associated Infections in Scottish Intensive Care Units. Annual report of data from January - December 2013. Glasgow: HPS 24p.
41. Arantes A, Carvalho ES, Medeiros EAS, Farhat CK, Mantesea OC (2003) Uso de diagramas de controle na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. *Rev Saúde Pública* 37:768-774.
42. World Health Organization (2006) WHO guidelines on hand hygiene in health care (Advanced Draft): Global patient safety challenge 2005-2006 : “clean care is safer care”. Geneva: WHO Press 209p.
43. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P (2003) The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 54:258-266.
44. Brachini JD, Peterlini, MAS, Pedreira, MLG (2012) Care bundle to reduce central venous cateter-related bloodstream infection: a integrative review. *Rev Gaúcha Enferm* 33:200-210.
45. El Far F, Marino CG, Medeiros EAS (2001) The organization of Hospital Infection Control Committees and their importance in Brazil. *Braz J Infect Dis* 5:290-293.

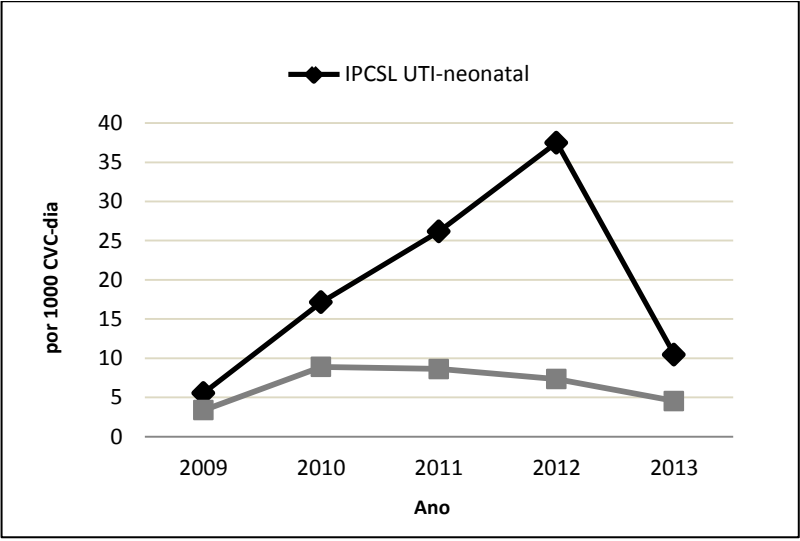
46. Cavalcanti MD, Braga OB, Teófilo CH, Oliveira EM, Alves A (1991) Cost improvements through the establishment of prudent infection control practices in a Brazilian general hospital, 1986-1989. *Infect Control Hosp Epidemiol* 12:649-653.
47. Flanagan ME, Welsh CA, Kiess C, Hoke S, Doebbeling BN (2011) A national collaborative for reducing health care-associated infections: current initiatives, challenges, and opportunities. *Am J Infect Control* 39:685-689.
48. Haley RW, Culver DH, White J, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM (1985) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 121:182-205.
49. Mendes FMR, Freitas FTM, Araújo AFOL, Padovani TMSJ (2013) Sucesso na melhoria da higienização das mãos em um hospital materno infantil, Brasil. *J Infect Control* 2:150-152.
50. Stone PW (2009) Economic burden of healthcare-associated infections: na American perspective. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 9:417-422.
51. Fontana RT, Lautert L (2006) A prevenção e controle de infecções: um estudo de caso com enfermeiras. *Rev Bras Enferm* 59:257-261.



**Figura 1** – Indicadores hospitalares gerais de infecção do HU/UFSC no período de 2009 a 2013.



**Figura 2** – Taxas de densidade de incidência de IH de acordo com o tipo de UTI do HU/UFSC no período de 2009 a 2013.



**Figura 3** – Taxas de Infecção Primária de Corrente Sanguíneas Laboratoriais associadas à Cateter Venoso Central nas Unidades de Terapia Intensiva do HU/UFSC no período de 2009 a 2013.



**Tabela 1** – Numeradores, denominadores e cálculo dos indicadores do HU/UFSC de acordo com o ano.

	Ano				
	2009	2010	2011	2012	2013
<b>TxIH (%), IC 95%</b>	<b>6,5 (6,1 - 6,9)</b>	<b>4,9 (4,6 - 5,2)</b>	<b>6,0</b>	<b>6,6 (6,2 - 7,0)</b>	<b>6,8 (6,4 - 7,2)</b>
Pacientes (nº suítas)	13027	13368	ND	13427	12292
Infecções hospitalares (nº)	851	662	ND	883	834
<b>TxPIH (%), IC 95%</b>	<b>4,9 (4,6 - 5,2)</b>	<b>3,7 (3,4 - 4,0)</b>	<b>4,3</b>	<b>4,9 (4,6 - 5,2)</b>	<b>5,0 (4,6 - 5,3)</b>
Pacientes (nº suítas)	13027	13368	ND	13427	12292
Pacientes com infecção hospitalar (nº)	643	495	ND	661	611
<b>DIH (/1000 pacientes-dia), IC 95%</b>	<b>13,3 (13,0 - 13,5)</b>	<b>9,1 (8,9 - 9,3)</b>	<b>ND</b>	<b>13,7 (13,4 - 13,9)</b>	<b>14,5 (14,2 - 14,7)</b>
Pacientes-dia (nº)	63965	72880	ND	64388	57586
Infecções hospitalares (nº)	851	662	ND	883	834
<b>DIH (/1000 pacientes-dia) em UTI adulto, IC 95%</b>	<b>58,9 (57,1 - 60,4)</b>	<b>49,1 (47,4 - 50,6)</b>	<b>43,4 (41,8 - 44,8)</b>	<b>43,5 (42,0 - 44,8)</b>	<b>36,7 (35,3 - 37,9)</b>
Pacientes-dia na unidade (nº)	2834	3218	3410	4300	4492
Infecções hospitalares na unidade (nº)	167	158	148	187	165
<b>IPCSL (/1000 CVC-dia) em UTI adulto, IC 95%</b>	<b>3,4 (2,7 - 4,0)</b>	<b>8,9 (7,9 - 9,8)</b>	<b>8,6 (7,6 - 9,5)</b>	<b>7,3 (6,4 - 8,1)</b>	<b>4,6 (3,9 - 5,2)</b>
CVC-dia na unidade (nº)	2367	2697	2665	3130	3287
IH associadas a CVC na unidade (nº)	8	24	23	23	15
<b>DIH (/1000 pacientes-dia) em UTI neonatal, IC 95%</b>	<b>25,7 (23,6 - 27,5)</b>	<b>33,6 (31,2 - 35,7)</b>	<b>22,3 (20,3 - 24,0)</b>	<b>26,6 (23,8 - 29,0)</b>	<b>32,9 (30,0 - 35,3)</b>
Pacientes-dia na unidade (nº)	1515	1456	1657	903	1033
Infecções hospitalares na unidade (nº)	39	49	37	24	34
<b>IPCSL (/1000 CVC-dia) em UTI neonatal, IC 95%</b>	<b>5,6 (3,9 - 7,1)</b>	<b>17,1 (14,1 - 19,7)</b>	<b>26,2 (23,0 - 28,9)</b>	<b>37,5 (32,2 - 41,9)</b>	<b>10,5 (7,8 - 12,8)</b>
CVC-dia na unidade (nº)	716	583	726	320	477
IH associadas a CVC na unidade (nº)	4	10	19	12	5

TxIH -Taxa de infecção hospitalar, TxPIH - Taxa de pacientes com infecção hospitalar, DIH - Densidade de incidência de infecção hospitalar, IPCSL - Densidade de incidência de infecção primária de corrente sanguínea laboratorial associada a cateter venoso central, CVC - Cateter venoso central, UTI - Unidade de terapia intensiva, IC – Intervalo de confiança, ND – Não disponível.

**CANDIDEMIA EM UM HOSPITAL DE ENSINO DO SUL DO  
BRASIL: *CANDIDA ALBICANS* VERSUS *CANDIDA* NÃO-  
*ALBICANS*.**

Sara Letícia Kretzer<sup>1</sup>, Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>, Emil Kupek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC;

<sup>2</sup> Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

**Candidemia em um hospital de ensino do Sul do Brasil:  
*Candida albicans* versus *Candida não-albicans***

**Sara Letícia Kretzer<sup>1</sup>, Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>, Emil Kupek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil

*Embora Candida albicans seja a levedura mais isolada em pacientes com candidemia, a emergência de espécies não-albicans com resistência aos agentes antifúngicos é motivo de preocupação em todo o mundo. Este estudo longitudinal retrospectivo objetivou avaliar os episódios de candidemia por Candida albicans e Candida não-albicans em hospital de ensino do Sul do Brasil, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013. Foram analisados 52 casos, onde prevaleceram os pacientes adultos (61,5%) e aqueles internados em UTI (53,8%). Candida albicans foi isolada em 39,3% dos episódios, apresentando 90,5% de suscetibilidade aos antifúngicos fluconazol, voriconazol e anfotericina B. As espécies não-albicans representaram 60,7 % dos isolamentos e destes isolados, apenas 66,7% demonstraram suscetibilidade aos antifúngicos testados. Os fatores de risco associados ( $p<0,05$ ) as espécies não-albicans foram uso de antibiótico ou corticosteroide; ter sido submetido a grande cirurgia ou hemodiálise e ter alguma doença geniturinária. A taxa de incidência de candidemia foi de 1,44 episódios/10.000 pacientes-dia e a letalidade de 41,6 %. A identificação do padrão de distribuição de Candida nos episódios de candidemia, assim como o reconhecimento dos fatores de risco e perfil de resistência aos antifúngicos associados às espécies, podem promover a terapêutica antifúngica apropriada e reduzir a emergência da resistência microbiana em ambiente hospitalar.*

**Palavras-chave:** candidemia - fatores de risco – epidemiologia - agentes antifúngicos

**Candidemia in a teaching hospital in southern Brazil:  
*Candida albicans* versus *Candida non-albicans***

**Sara Letícia Kretzer<sup>1</sup>, Jairo Ivo dos Santos<sup>2</sup>, Emil Kupek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil

*Although Candida albicans is the most frequent yeast isolated in patients with candidemia, the emergence of non-albicans species with resistance to antifungal agents is an increasing concern. This retrospective longitudinal study aimed to evaluate the relative frequency of candidemia by albicans and non-albicans Candida in a teaching hospital in Southern Brazil, from January 2009 to December 2013. Overall 52 episodes occurred with an incidence of 1.44 cases per 10,000 patient-days and mortality rate of 41.6%. Most of the cases occurred in adult patients (61.5 %) and those admitted to an ICU (53.8%). Candida albicans was isolated in 39.3% of the candidemia episodes, with 90.5% susceptibility to fluconazole, voriconazole and amphotericin B. Non-albicans species accounted for 60.7% of the isolates, with 66.7% of susceptibility to the antifungals tested. Risk factors with statistically significant association ( $p < 0.05$ ) for non-albicans species were the use of antibiotics or corticosteroid; being submitted to major surgery or hemodialysis and having a genitourinary tract disease. Candidemia incidence rate was 1,44 episodes / 10.000 patient-days and the lethality was 41.6%. The identification of Candida distribution pattern in the episodes of candidemia, as well as the recognition of risk factors and antifungal resistance profile associated with the species, can aid the choice of appropriate antifungal therapy and reduce the emergence of antimicrobial resistance in hospital settings.*

**Keywords:** candidemia – risk factors – epidemiology – antifungal agents

## INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Candida* constituem parte da microbiota do ser humano, mas em determinadas circunstâncias, podem causar desde lesões irritativas de mucosas até a invasão de órgãos e tecidos, com a disseminação sanguínea (candidemia) (Reiss et al. 2011, Sardi et al. 2013). A candidemia apresenta uma incidência de 3,7 episódios/10.000 pacientes-dia em hospitais terciários brasileiros e a mortalidade varia entre 20 e 63% em hospitais latino-americanos (Colombo et al. 2013, Sifuentes-Osornio et al. 2012).

A fonte da infecção pode ser endógena, por translocação da espécie colonizadora, ou exógena, pelas mãos de profissionais de saúde ou por instrumentos e materiais utilizados na assistência hospitalar (Guinea 2014). Os principais fatores de risco associados à essa fungemia incluem a exposição aos antimicrobianos de amplo espectro, quimioterapia, colonização de mucosa por *Candida*, uso de cateteres vasculares, nutrição parenteral total, neutropenia, cirurgia gastrointestinal e hemodiálise (Pfaller & Diekema 2007, Sydnor & Perl 2011, Colombo et al. 2013).

O diagnóstico clínico da candidemia é difícil e tardio devido às manifestações variáveis e inespecíficas. Além disso, as metodologias laboratoriais convencionais são morosas e de baixa sensibilidade; por outro lado, as técnicas baseadas em biomarcadores e PCR, apesar de rápidas e mais sensíveis, são inviáveis para a maioria dos laboratórios clínicos (Kollef 2012, León et al. 2014, Giolo & Svidzinski 2010). Nesse contexto, o conhecimento do perfil epidemiológico da *Candida* e dos fatores de risco associados à candidemia, pode impactar na escolha da terapia antifúngica inicial e no desfecho clínico da infecção, pois a frequência das espécies e a sensibilidade aos antifúngicos variam de acordo com a localização geográfica, unidade de internação hospitalar, práticas de assistência adotadas e doenças de base do paciente (Eggimann et al. 2012, Colombo et al. 2013, León et al. 2014, Reiss et al. 2011, Kett et al. 2011, Guinea 2014).

Embora *Candida albicans* seja a espécie prevalente, outras espécies, ditas “não-*albicans*”, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, têm emergido como agentes oportunistas em hospitais terciários de todo o mundo. A realização do teste de sensibilidade é essencial para a terapia antifúngica efetiva devido às falhas terapêuticas decorrentes da resistência, intrínseca ou adquirida,

entre as diversas espécies de *Candida* (Pfaller & Diekema 2007, Zilberberg 2010, Sobel & Akins 2009, Arthington-Skaggs & Rex 2008, Sardi et al. 2013, Wisplinghoff et al. 2014, Pfaller 2012).

No intuito de caracterizar o perfil epidemiológico da candidemia e verificar a emergência de espécies não-*albicans* com resistência aos agentes antifúngicos, foi realizado um estudo retrospectivo dos episódios de infecção de corrente sanguínea por *Candida* spp. ocorridos em hospital público de ensino de Florianópolis, SC, Brasil.

## METODOLOGIA

*Delineamento e local do estudo* - Este estudo longitudinal retrospectivo, com base em dados secundários laboratoriais e hospitalares, foi conduzido no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. O HU-UFSC é um hospital terciário geral, com 240 leitos, localizado em Florianópolis, que presta assistência ambulatorial e hospitalar vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). O HU é referência estadual em patologias complexas, clínicas e cirúrgicas, com grande demanda na área de câncer e cirurgia de grande porte. O protocolo do estudo foi aprovado pela direção do hospital, com a utilização exclusiva de dados secundários e sem intervenções aos pacientes admitidos na instituição.

*População do estudo* - Dos 56 casos de candidemia ocorridos no HU/UFSC no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013, foram selecionados 52 pacientes que possuíam registros das informações clínicas e microbiológicas eleitas para análise. Foi considerado um caso de candidemia o primeiro isolamento de *Candida* spp. a partir de hemocultura, não sendo diferenciados os episódios de candidemia de origem primária ou secundária. Foram excluídos do estudo os pacientes com informações incompletas referentes às variáveis avaliadas, aqueles que obtiveram alta por transferência hospitalar e as hemoculturas positivas posteriores ao primeiro isolamento de *Candida* spp.

*Fontes de dados e variáveis* - Os episódios de infecção de corrente sanguínea por *Candida* e o perfil de sensibilidade aos antifúngicos foram identificados através da vigilância dos resultados de hemoculturas e antibiogramas processados pelos sistemas *Bact alert 3D* e *Vitek 2*

(Biomérieux AS, France) do Laboratório de Microbiologia da Divisão de Análises Clínicas do HU/UFSC. Para cada isolado identificado, foram registrados o número do protocolo do laboratório, data do isolamento, espécie *Candida* isolada e a concentração inibitória mínima (CIM) frente aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e voriconazol. Os testes de suscetibilidade antifúngica (TSAF) foram interpretados de acordo com a Norma CLSI M27-S4: *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts* (CLSI, 2012). Os prontuários dos pacientes foram examinados a partir dos 30 dias anteriores a data da coleta da hemocultura a fim de observar as variáveis epidemiológicas, dados clínicos e fatores de risco para infecção por *Candida*. As variáveis registradas foram: idade, sexo, data da internação, tempo de internação, unidade de internação, diabetes; infecção por HIV; doenças pulmonares, cardiovasculares, geniturinárias, gastrointestinais, autoimunes; neoplasias; cirurgias; neutropenia; prematuridade; bacteremia; uso de dispositivos invasivos; febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ); uso de antimicrobianos e uso de corticosteroides. O seguimento dos casos incluiu o registro dos antifúngicos prescritos e a evolução dos pacientes até o momento da alta hospitalar ou óbito. Os denominadores (número de pacientes-dia) utilizados para o cálculo dos indicadores de densidade de incidência de candidemia foram obtidos a partir dos boletins epidemiológicos anuais publicados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do hospital.

*Análise estatística* - Foi realizada a análise descritiva de dados para a distribuição de frequências. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste de  $\chi^2$  e as variáveis contínuas através do teste T-Student. Utilizou-se para a análise estatística os programas Microsoft Excel 2010 e BioEstat versão 5.3 (Ayres, 2007) sendo adotado o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 52 dos 56 episódios de candidemia identificados no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013. Prevaleram os pacientes adultos (61,5%), do sexo masculino (55,8%) e os internados em UTI (53,8%) (Tabela 1). O tempo de internação foi superior a 30 dias para as espécies *albicans* e não-*albicans*. Os fatores de risco e características clínicas mais frequentes (Tabela 1) foram doença gastrointestinal; diabetes; uso de cateter venoso central (CVC), de cateter urinário, de nutrição parenteral e de ventilação mecânica;

hemoterapia; uso de corticosteroides; uso de antimicrobianos sistêmicos e a presença de febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ). Os fatores de risco que apresentaram associação ( $p < 0,05$ ) às espécies não-*albicans*, foram uso de antibióticos sistêmicos; uso de corticosteroides; grandes cirurgias; hemodiálise e presença de doença do trato geniturinário. Com relação à identificação das leveduras, *C. albicans* foi prevalente, representando 39,6 % dos isolamentos. No entanto, houve o predomínio das espécies não-*albicans* (60,4 %), sendo 18,9 % *C. parapsilosis*, 13,2 % *C. tropicalis*, 11,3 % *C. glabrata*, 5,7 % *C. krusei* e 11,3 % outras espécies.

A figura 1 mostra a evolução das espécies não-*albicans* por unidade de internação, com a maior ocorrência (75%) dessas espécies em UTI. Na distribuição geral das espécies, a Figura 2 demonstra a prevalência de *C. albicans* (34,5 %) em UTI adulto, seguida pela *C. parapsilosis* (17,2%), *C. glabrata* (13,8%), *C. krusei* (10,3%) e *C. tropicalis* (6,9%). Na UTI neonatal, *C. tropicalis* (66,7%) foi seguida por *C. albicans* e *C. parapsilosis*, com 16,7% dos isolados cada e nas demais unidades, prevaleceu *C. albicans*. Um paciente internado em UTI adulto apresentou infecção por duas espécies *Candida* (*C. tropicalis* e *C. pelliculosa*) durante o mesmo episódio de candidemia.

Os TSAF realizados a partir de 51 isolados de *Candida* demonstraram 80,4 % de suscetibilidade para fluconazol, 97,5 % para anfotericina B e 93,3% para o voriconazol (Tabela 2). De acordo com os registros, o TSAF não foi realizado para dois isolados de *Candida* (*C. krusei* e *C. famata*). Quando comparados os TSAF de *C. albicans* versus espécies não-*albicans*, verificamos as suscetibilidades de 90,5% e 66,7%, respectivamente. As *Candida* spp. que apresentaram resistência e/ou suscetibilidade reduzida aos antifúngicos foram *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. pelliculosa*.

Na abordagem terapêutica da candidemia, o fluconazol em monoterapia foi adotado em 53,8% dos casos, 25% receberam terapia sequencial ou combinada de antifúngicos e 21,2% dos pacientes não receberam tratamento (Figura 3). A densidade de incidência média de candidemia durante o período foi de 1,44 (IC 95%, de 0,80 a 1,44) por 10.000 pacientes-dia com letalidade média de 41,6% (IC 95%, de 33,0 a 48,0%) (Tabela 2). Predominaram os óbitos entre os pacientes com infecções por *C. glabrata* (83,3%) e *C. krusei* (66,7%).

## DISCUSSÃO

A infecção de corrente sanguínea por *Candida* representa uma importante questão de saúde pública, que implica no prolongamento do



tempo de internação de pacientes, na elevação dos custos hospitalares e no aumento do risco de óbitos (Sydnor & Perl 2011, Giolo & Svidzinski 2010, Pfaller & Diekema 2007, Sardi et al. 2013). Observamos nos episódios de candidemia do HU/UFSC, elevados tempo de internação e de letalidade, com destaque àquelas infecções envolvendo *C. glabrata* e *C. krusei*, semelhante a outros estudos (Chang et al. 2008, Chander et al. 2013, Yap et al. 2009, Mondelli et al. 2012, Colombo et al. 2006). Apesar da baixa virulência dessas leveduras, a alta mortalidade pode ser justificada pela maior ocorrência dessas espécies em pacientes críticos e em estágios avançados de neoplasias (Krcmery & Barnes 2002). A incidência da infecção (1,44 episódios /10.000 pacientes-dia) foi inferior a de outros hospitais terciários brasileiros (Rueda 2006, Motta et al. 2010), entretanto, superior a de países do hemisfério Norte (Nucci et al. 2010). Na Europa, as taxas variam entre 0,49 e 2,2 casos/10.000 pacientes-dia (Bassetti et al. 2006, Marchetti et al. 2004, Lagrou et al. 2007), com maior incidência em hospitais universitários. A maior ocorrência de candidemia em hospitais públicos brasileiros pode estar relacionada a fatores como baixa adesão às medidas de controle e prevenção de infecções, recursos humanos escassos e alto custo da terapia antifúngica (Colombo et al. 2006, Nucci et al. 2010). Cabe aqui destacar que durante o período do estudo, foi verificada uma elevação na taxa de candidemia (tabela 2), fato semelhante ao descrito por Oberoi et al. (2012), que observou alta incidência da infecção em hospital terciário indiano (6,84 casos /10.000 pacientes-dia). O aumento nas taxas de infecção dos hospitais pode ser explicado pela ampliação no atendimento de alta complexidade e pelo incremento no uso de antibióticos de amplo espectro e de dispositivos invasivos (Oberoi et al. 2012).

Contrariando alguns autores (Pfaller & Diekema 2007, Guinea 2014, Guimarães 2012, Sampaio Camargo et al. 2010) que referem a prevalência da candidemia nos extremos de idade, verificamos o seu predomínio entre os adultos internados em UTI, semelhante aos resultados dos outros estudos (Rueda 2006, Colombo et al. 2006; Wille et al. 2013, Colombo et al. 2013, Wisplinghoff et al. 2014). Apesar do aumento da infecção em clínica médica e cirúrgica (Pfaller & Diekema 2007, Motta et al. 2010), a maior ocorrência em UTI pode estar relacionada à intensa exposição aos fatores de risco e à gravidade clínica característica dos pacientes internados nessas unidades (Kett et al. 2011, Guinea 2014). Ademais, as fungemias tendem a agravar o quadro clínico e piorar o prognóstico desses pacientes (Giolo & Svidzinski 2010, Hinrichsen et al. 2008).

Os principais fatores de risco e características clínicas identificadas no presente estudo (Tabela 1) estão bem semelhantes àqueles estabelecidos na literatura (Kett et al. 2011, Pfaller & Diekema 2007, Wille et al. 2013, Sydnor & Perl 2011, Colombo et al. 2006). Observamos também que 86,5 % dos pacientes apresentavam febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) referida como a manifestação clínica mais frequente da fungemia. No entanto, não é possível diferenciar a infecção de corrente sanguínea fúngica da bacteriana (Colombo et al. 2006, Reiss et al. 2011). Na análise de associação dos fatores de risco com espécies não-*albicans*, apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ) a presença de doença geniturinária; hemodiálise; grandes cirurgias; antibioticoterapia e uso de corticosteroides, corroborando com o relatado por outros autores (Mondelli et al. 2012, Krcmery & Barnes 2002). Outros estudos não identificaram diferenças entre *albicans* e não-*albicans* no que diz respeito às condições clínicas dos pacientes, tais como a utilização de medicamentos e de procedimentos invasivos (Rueda 2006, Leroy et al. 2010). Embora existam relatos da associação entre espécie isolada e ocorrência de óbitos (Alencar 2013, Pappas et al. 2003), não a observamos em nosso estudo no nível pré-estabelecido da significância estatística (Sampaio Camargo et al. 2010, Chen et al. 2013, Krcmery & Barnes 2002).

Dados da literatura demonstram que o atraso no início do tratamento da candidemia e a administração inadequada de antifúngico são preditores de mortalidade independentes (Koleff et al. 2012, Nunes et al. 2013, Zilberberg 2010, Guinea 2014). Nesse cenário, o reconhecimento dos fatores de risco e a estratificação de pacientes críticos expostos a múltiplos procedimentos e dispositivos invasivos podem justificar a adoção da terapêutica empírica (Pfaller & Diekema 2007). A terapia empírica implica na administração precoce do antifúngico antes da confirmação laboratorial do agente etiológico, visando reduzir a ocorrência de óbitos (Pfaller & Diekema 2007, Nucci & Colombo 2012, Nunes et al. 2013, Eggimann et al. 2012); enquanto a terapia específica depende da identificação da espécie envolvida e da determinação do perfil de sensibilidade da levedura (Colombo et al. 2013, Wisplinghoff et al. 2014).

*C. albicans* representa a principal causa de fungemia em ambiente hospitalar (Sydnor & Perl 2011, Sardi et al. 2013, Guinea 2014) e assim como em outros hospitais brasileiros (Rueda 2006, Guimarães et al. 2012, Alencar 2013, Medrano et al. 2006, Colombo et al. 2006, Motta et al. 2010, Sampaio Camargo et al. 2010), a espécie foi

prevalente nas unidades de internação avaliadas, com exceção da UTI neonatal, onde predominou *C. tropicalis*.

Quando comparada a ocorrência de espécies *albicans* e não-*albicans*, observamos uma transição no padrão de prevalências (Pfaller & Diekema 2007, Sydnor & Perl 2011, Nucci & Colombo 2012, Giolo & Svidzinski 2010) com a emergência de *C. não-albicans*, especialmente *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. A contribuição de *C. não-albicans* em infecções invasivas tem sido amplamente descrita na literatura (Pfaller & Diekema 2007, Sydnor & Perl 2011, Sardi et al. 2013), apresentando variações geográficas e temporais dependentes das práticas de assistência adotadas nas instituições hospitalares (Kett et al. 2011, Pasqualotto et al. 2008, Guinea 2014). Enquanto na América Latina a *C. parapsilosis* e a *C. tropicalis* são mais prevalentes, nos Estados Unidos e em muitos países Europeus, a espécie não-*albicans* mais frequente é a *C. glabrata* (Pfaller & Diekema 2007, Sydnor & Perl 2011, Guinea 2014, Nucci et al. 2010). No Brasil, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* são as espécies não-*albicans* mais incidentes, com frequências variáveis entre os hospitais. O perfil de distribuição encontrado no presente estudo foi semelhante ao de outros hospitais terciários (Chang et al. 2008, Ortega et al. 2010, Mondelli et al. 2012), porém com a frequência de *C. glabrata* e *C. krusei* duas a três vezes maior que nos hospitais paulistas (Guimarães et al. 2012, Motta et al. 2010, Wille et al. 2013). Da mesma forma, Alencar (2013) identificou uma maior frequência dessas espécies em hospital universitário da região Centro-Oeste do Brasil.

Identificamos *C. parapsilosis* como segunda espécie mais frequente no presente estudo, compatível com outros hospitais brasileiros (Chang et al. 2008, Motta et al. 2010, Medrano et al. 2006) e americanos (Wisplinghoff et al. 2014). Nos últimos anos, essa espécie tem sido descrita como *Candida* do complexo *psilosis* (*C. parapsilosis*, *C. metapsilosis* e *C. orthopsilosis*), entretanto, a diferenciação das espécies desse complexo depende de métodos moleculares (Giolo & Svidzinski 2010), impedindo assim, a sua distinção na rotina laboratorial do HU/UFSC. A levedura *C. parapsilosis* faz parte da microbiota da pele humana, podendo causar infecções de corrente sanguínea devido à formação de biofilmes em cateteres vasculares, próteses e instrumentos de uso hospitalar. Como colonizante da pele, ela pode ser disseminada através das mãos de profissionais de saúde (Troffa et al. 2008, Sardi et al. 2013, Krcmery & Barnes 2002, León et al. 2014) durante a manipulação do paciente, assim como ocorre com a espécie *C. albicans* (Guinea 2014).

Apesar de ser reconhecida por causar infecções entre crianças e neonatos (Pfaller & Diekema 2007, Troffa et al. 2008), encontramos na UTI adulto a maioria dos isolados de *C. parapsilosis*. De acordo com a literatura (Colombo et al. 2013, Nucci et al. 2010), essa levedura no Brasil pode ser encontrada em todas as faixas etárias, mas prevalece nas instituições públicas. Nesse contexto, o grau de adesão às técnicas adequadas de assepsia das mãos e de manejo de cateteres pode influenciar na ocorrência das infecções por essa espécie (Medrano et al. 2006, Pfaller & Diekema 2007, Guinea 2014, Sydnor & Perl 2011, Troffa et al. 2008). Além disso, observamos que foi também na UTI adulto que predominaram os isolamentos de espécies não-*albicans*, dentre elas *C. pelliculosa*, uma espécie incomum, muitas vezes associada a surtos de fungemias (Colombo et al. 2006).

*C. tropicalis* foi a terceira espécie mais frequente no presente estudo (n=7), semelhante aos resultados dos outros estudos (Motta et al. 2010, Hinrichsen et al. 2008, Chang et al. 2008), sendo esta a levedura que prevaleceu entre os recém nascidos (66,7%). Em estudo multicêntrico brasileiro (Colombo et al. 2006), o isolamento de *C. tropicalis* foi frequente (21%) inclusive em neonatologia. Esta é a espécie não-*albicans* mais isolada em todo mundo, comum nos pacientes internados em UTI, em uso de CVC e de antibioticoterapia (Pfaller & Diekema 2007), importantes fatores de risco de candidemia entre neonatos. Estudos conduzidos na Índia (Xess et al. 2007, Oberoi et al. 2012), demonstraram a importância dessa espécie nos episódios de candidemia do país. Corroborando com a literatura (Pfaller & Diekema 2007, Sardi et al. 2013, Nucci et al. 2010), verificamos o isolamento de *C. tropicalis* em dois pacientes onco-hematológicos neutropênicos internados em UTI adulto.

A frequência de *C. glabrata* foi compatível com os dados da América Latina, predominando em pacientes com idade superior a 50 anos enquanto a frequência de *C. krusei* refletiu a baixa ocorrência da espécie no Brasil (Alencar 2013, Rueda 2006, Colombo et al. 2006, Sampaio Camargo et al. 2010). Destacamos aqui a grande frequência de *C. glabrata* e *C. krusei* na UTI adulto do HU/UFSC possivelmente relacionada a severidade da doença de base, comprometimento imune e ao uso prévio de fluconazol (Arthington-Skaggs & Rex 2008, Pasqualotto et al. 2008).

Segundo a literatura (Giolo & Svidzinski 2010, Arthington-Skaggs & Rex 2008, Pfaller & Diekema 2007), a resistência *in vitro* aos antifúngicos ainda é considerada baixa e de uma maneira geral, *C. albicans* é a espécie mais suscetível. No entanto, o uso profilático de

antifúngicos por pacientes oncológicos, transplantados e acometidos por HIV/AIDS, pode induzir a seleção de isolados resistentes. O fluconazol está relacionado ao incremento das espécies não-*albicans* em várias regiões, com destaque para *C. glabrata* que pode emergir com perfil de sensibilidade reduzido e a *C. krusei* que apresenta resistência primária ao antifúngico (Pasqualotto et al. 2008, Sobel & Akins 2009, Sardi et al. 2013, Giolo & Svidzinski 2010, Lagrou et al. 2007, Troffa et al. 2008, Arthington-Skaggs & Rex 2008).

De acordo com o perfil de sensibilidade antifúngica identificado, houve o predomínio de isolados de *Candida* suscetíveis a anfotericina B e ao voriconazol, mas por outro lado, a sensibilidade ao fluconazol foi de 80,4%, com quatro isolados resistentes ao antifúngico e seis isolados sensíveis dose-dependente (SDD). O grau de suscetibilidade de *Candida* spp. ao fluconazol pode apresentar variações entre hospitais, de acordo com o perfil epidemiológico local (Sobel & Akins 2009, Colombo et al. 2013, Montravers & Jabbour 2006, Wille et al. 2013, Motta et al. 2010, Oberoi et al. 2012, Chander et al. 2013, Leroy et al. 2010).

Verificamos na UTI do HU/UFSC, a concentração de espécies não-*albicans* com resistência ou sensibilidade reduzida aos principais antifúngicos, o que demanda a adoção de terapia espécie-específica confirmada pelo TSAF (Krcmery & Barnes 2002). Ademais, em pacientes de UTI, aspectos relacionados a farmacocinética dos antifúngicos e ao comprometimento de órgãos tendem a restringir ainda mais as opções terapêuticas (Montravers & Jabbour 2006). Como o tratamento inadequado de candidemia é um fator de risco de mortalidade para estes pacientes (Guinea 2014), ressaltamos a importância da elaboração de protocolos de tratamento antifúngico baseado no perfil epidemiológico da instituição. Assim como ocorre com os antibacterianos, os antifúngicos demandam vigilância (Pasqualotto et al. 2008) e carecem de protocolos de prescrição. Como as opções de terapia antifúngica são restritas (Giolo & Svidzinski 2010), o uso indiscriminado do fluconazol pode favorecer a resistência microbiana e a ocorrência de desfechos desfavoráveis. É importante lembrar, que a emergência de espécies multirresistentes aos antifúngicos já é uma realidade em hospitais de todo o mundo (Krcmery & Barnes 2002, Pfaller 2012).

Idealmente, para a definição da terapêutica de candidemia são avaliados o estado clínico do paciente, o comprometimento renal, a espécie de *Candida* isolada, o perfil de sensibilidade identificado e o custo do tratamento. De acordo com consenso brasileiro (Colombo et al. 2013), o tratamento de pacientes com candidíase hematogênica pode ser

realizado com anfotericina B e suas formulações, fluconazol, voriconazol e equinocandinas.

No HU/UFSC, o fluconazol foi administrado em 53,8% dos episódios de candidemia e fez parte da terapia sequencial ou combinada de outros pacientes. O amplo uso desse fármaco é consistente com a literatura (Kett et al. 2011, Alencar 2013, Lagrou et al. 2007), no entanto, curiosamente, o fluconazol foi prescrito aos três pacientes com fungemia por *C. krusei*, espécie que apresenta resistência intrínseca ao fármaco. Muitas vezes o tratamento inadequado da candidemia ocorre devido ao desconhecimento por parte do corpo clínico, do perfil microbiológico da instituição e/ou dos protocolos de tratamento da infecção (Schultz et al. 2013). Em unidades onde a incidência de espécies não-*albicans* é superior a 50%, o fluconazol não é o antifúngico de escolha para o tratamento empírico da candidemia (Krcmery & Barnes 2002).

Além disso, constatamos que 21,2% dos pacientes não receberam terapia antifúngica, frequência semelhante a de outros hospitais brasileiros (Wille et al. 2013, Alencar 2013). A elevada taxa de pacientes não tratados pode ser relacionada ao atraso no diagnóstico da infecção (Koleff et al. 2012, Giolo & Svidzinski 2010). Entre onze pacientes não tratados, cinco evoluíram a óbito em até oito dias após a data de coleta da hemocultura. O curto período de internação decorrido entre o diagnóstico de candidemia e a ocorrência do óbito confirma o achado de outros autores (Yap et al. 2009, Lagrou et al. 2007). A mortalidade por esta micose é altamente influenciada pelo momento em que é iniciada a terapia com o antifúngico (Pappas et al. 2003, Nucci & Colombo 2012) e especificamente em relação ao paciente internado em UTI, o atraso de 12 horas no início do tratamento dobra o risco de óbitos (Nucci & Colombo 2012, Kollef 2012). Existe também a possibilidade da candidemia ter sido interpretada como infecção transitória ou contaminação (Koleff et al. 2012), no entanto, não existem dados clínicos ou laboratoriais capazes de distinguir a infecção disseminada, dos episódios transitórios ou contaminações, portanto, todos os episódios de candidemia requerem terapia antifúngica (Schultz et al. 2013, Colombo et al. 2013, Pappas et al. 2003).

Apresentamos como principal limitação do nosso estudo, o delineamento retrospectivo adotado baseando-se na análise de dados secundários. Por deficiências nos registros, não foi possível avaliar a colonização e/ou infecção por *Candida* spp em outros sítios, um fator de risco importante na investigação epidemiológica da candidemia. Outra limitação está relacionada aos novos valores de interpretação da CIM

espécie-específica para *Candida* spp. (CLSI 2012) adotados para a análise dos TSAF. Isso pode ter gerado diferenças em nossa percepção da resistência com relação ao clínico no momento da interpretação do resultado. De acordo com Fothergill et al. (2014), diante dos novos valores de CIM, é esperado um aumento nos isolamentos de *Candida* spp. com perfil de sensibilidade antifúngica reduzido em todo o mundo, mas ainda não é claro o impacto dessas alterações na eleição da terapêutica apropriada. Outra limitação refere-se aos dados da terapia antifúngica de candidemia. As informações contidas nos prontuários não permitiram distinguir a aplicação da terapia empírica, do tratamento antifúngico propriamente dito, o que comprometeu a discussão da opção terapêutica adotada.

Essa investigação representa a primeira análise epidemiológica de candidemia em hospital terciário do Estado de Santa Catarina, Brasil. Através desse estudo, foi possível verificar um elevado tempo de hospitalização e uma letalidade importante. Constatamos o predomínio de espécies não-*albicans* e reconhecemos fatores de risco que podem auxiliar na definição da terapia inicial da candidemia. A prevalência no estudo de espécies que apresentam risco de transmissão nosocomial reforça a importância das medidas de controle de infecção hospitalar, em especial a higienização das mãos. Além disso, a identificação de isolados resistentes e com suscetibilidade reduzida ao fluconazol aponta a necessidade do monitoramento da resistência antifúngica nas unidades, considerando as variações epidemiológicas da *Candida* em função das práticas terapêuticas adotadas. Por fim, ressaltamos a importância da estruturação de um programa de farmacovigilância dos antifúngicos no HU/UFSC, visando permitir a supervisão das prescrições e promover o uso racional de antimicrobianos e o controle da resistência microbiana na instituição.

## REFERÊNCIAS

- Alencar DSO 2013. *Caracterização de Candida spp. isoladas de hemocultivo e aspectos clínicos de candidemia*, Dissertação, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 73 pp.
- Arthington-Skaggs BA, Rex JH 2008. Resistance to antifungal agents. In Fong W, Drlica K, *Antimicrobial resistance and implications for the Twenty-First Century*, Springer, New York, p.325-369.
- Ayres M et al. 2007. *BioEstat 5.0 – Aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Biológicas e Médicas: Sociedade Civil Mamirauá, Belém*. Brasília: CNPq, 290 pp.
- Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Pia Molinari M, Rosso R, Pallavicini FB, Viscoli C 2006. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 6:21.
- Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombar 2013. Epidemiology of *Candida* bloodstream infections: experience of a tertiary care center in north India. *J Infect Dev Ctries* 7: 670-675.
- Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PCN, Palhares DB, Thaira DL, Paniago AMM, Pontes ERJC, Machado VE 2008. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 50: 265-268.
- Chen, LY, Kuo SC, Wu HS, Yang SP, Chan YJ, Chen LK, Wang FD 2013. Associated clinical characteristics of patients with candidemia among different *Candida* species. *J Microbiol Immun Infect* 22:162-164.
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute 2012. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for yeasts: 4th informational supplement*. CLSI document M27-S4. Wayne, 32 pp.
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér AS, Arthington-Skaggs B, Matta DA, Warnock D, Morgan J 2006. Epidemiology of candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 44:2816-2823.



Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJC, Cunha CA, Yasuda MAS, Moretti ML, Nucci M 2013. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis* 17: 283-312.

Eggimann P, Barberini L, Calandra T, Marchetti O 2012. Invasive *Candida* infections in the ICU. *Mycoses* 55:S1 65-72.

Fothergill AW, Sutton DA, McCarthy DI, Wiederhold NP 2014. Impact of new antifungal breakpoints on antifungal resistance in *Candida* species. *J Clin Microbiol* 52:994-997.

Giolo MP, Svidzinski TIE 2010. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *J Bras Patol Med Lab* 46:225-234.

Guimarães T, Nucci M, Mendonça JS, Martinez R, Brito LR, Silva N, Moretti ML, Salomão R, Colombo AL 2012. Epidemiology and predictors of a poor outcome in elderly patients with candidemia. *Int J Infect Dis* 16:442-447.

Guinea J 2014. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 20:5-10.

Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TAS, Colombo AL, Nucci M, Moura L, Rêgo L, Lira C, Almeida L 2008. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 41:394-398.

Kett DH, Azoulay E, Escheverria PM, Vincent JL 2011. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39:665-670.

Koleff M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A 2012. Septic shock due to *Candida*. *Clin Infect Dis* 54:1739-1746.

Krcmery V, Barnes AJ 2002. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 50:243-260.

Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, De Rijdt T, Maertens J, Van Wijngaerden E 2007. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:541-547.

Léon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M 2014. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 40:808-819.

Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Lortholary O 2010. Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units. *Critical Care* 14:1-6.

Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Tauber MG, Pittet D 2004. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 38:311-320.

Medrano DJA, Brilhante RSN, Cordeiro RA, Rocha MFG, Rabenhorst SHB, Sidrim JJC 2006. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 48:17-20.

Mondelli AL, Niéro-Melo L, Bagagli E, Camargo CH, Bruder-Nascimento A, Sugizaki MF, Carneiro MV, Villas Boas PJF 2012. Candidemia in a Brazilian tertiary hospital: microbiological and clinical features over a six-year period. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis* 18:244-252.

Montravers P, Jabbour K 2006. Clinical consequences of resistant *Candida* infections in intensive care. *Int J Antimicrob Ag* 27:1-6.

Motta AL, Almeida GMD, Almeida Júnior JN, Burattini MN, Rossi F 2010. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis* 14:441-448.

Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL 2010. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 51:561-570.

Nucci M, Colombo AL 2012. When using empirical therapy in invasive fungal diseases? *Rev Panam Infectol* 14:32-44.

Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, Victor ES, Pereira CAP 2013. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis* 13:1-7.

Oberoi JK, Wattal C, Goel N, Raveendran R, Datta S, Prasad K 2012. Non-*albicans* *Candida* species in bloodstream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J Med Res* 136:997-1003.

Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Pitart C, Mensa J 2010. *Candida* bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother* 65:562-568.

Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE 2003. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 37:634-643.

Pasqualotto AC, Zimmerman RA, Alves SH, Aquino VR, Branco D, Wiltgen D, Amaral A, Cechinel R, Colares SM, Rocha IG, Severo LC, Sukiennik CT 2008. Take control over your fluconazole prescriptions: the growing importance of *Candida glabrata* as an agent of candidemia in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:898-899.

Pfaller MA, Diekema DJ 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20:133-163.

Pfaller MA 2012. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 125:S3-S13.

Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM 2011. *Fundamental Medical Mycology*. Wiley-Blackwell, Hoboken, 656 pp.

Rueda JO 2006. *Descrição dos episódios de candidemia de origem nosocomial no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes*, Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo, 104 pp.

Sampaio Camargo TZ, Marra A, Silva CV, Cardoso MFS, Martino MDV, Camargo LFA, Correa L 2010. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control* 38:546-551.

Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS 2013. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol* 62:10-24.

Sifuentes-Osornio J, Corzo-Léon DE, Ponce-de-Leon LA 2012. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* 6:23-34.

Sobel JD, Akins RA 2009. The role of resistance in *Candida* infections: epidemiology and treatment. In Mayers DL, *Antimicrobial Drug Resistance. Mechanisms of Drug Resistance*, Springer, New York, p. 931-951.

Sydnor ER, Perl TM 2011. Hospital epidemiology and control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 24:141-173.

Schultz V, Colombo AL, Pasqualotto AC 2013. Invasive candidosis: contrasting the perceptions of infectious disease physicians and intensive care physicians. *Rev Soc Bras Med Trop* 46:466-471.

Troffa D, Gacser A, Nosanchuck JD 2008. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 21:606-625.

Wille MP, Guimarães T, Furtado GHC, Colombo AL 2013. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 8:288-292.

Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stenanik D, Major Y, Edmond MB, Wenzel RP, Seifert H 2014. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Ag* 43:78-81.

Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U 2007. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of North India: 5-year study. *Infection* 35:256-259.

Yap HY, Kwok KM, Gomersall CD, Fung SC, Leung PN, Hui M, Joynt GM 2009. Epidemiology and outcome of *Candida* bloodstream infection in a intensive care unit in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 15:255-261.

Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, Shorr AF 2010. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 10:150.

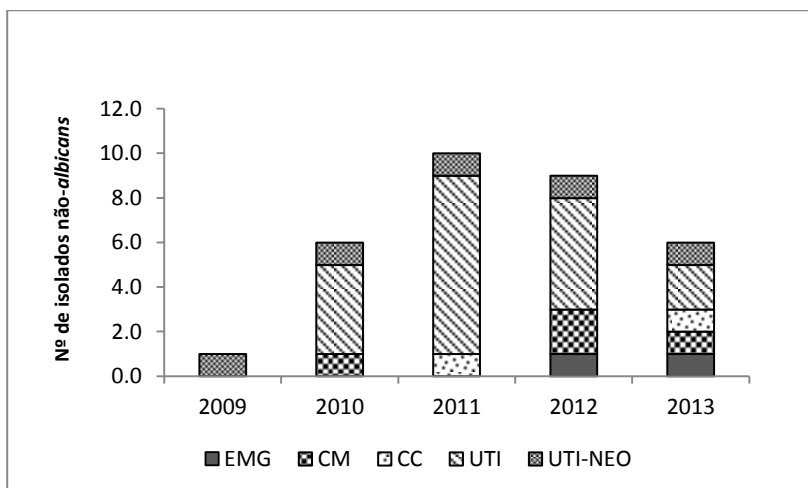
**Tabela I**

Análise das características demográficas, clínicas e fatores de risco de candidemia no HU/UFSC, 2009 a 2013.

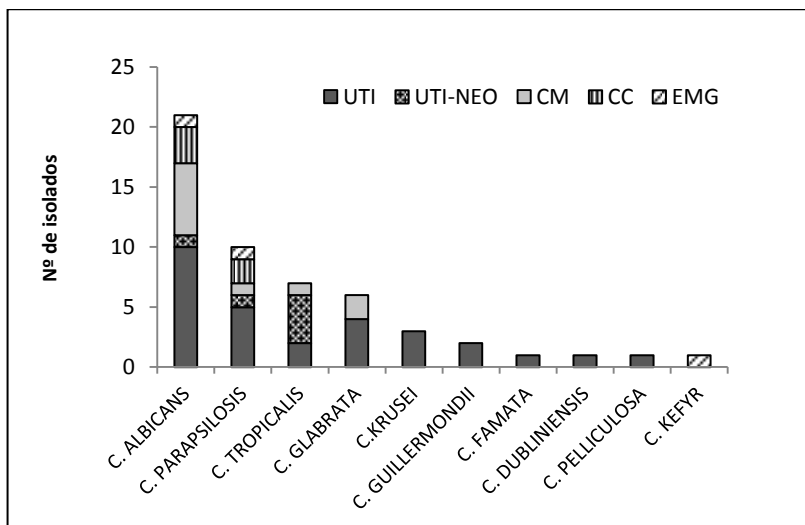
Característica	Pacientes com candidemia			p (<0,05)
	Nº (%) n=52*	C. não-albicans n=32 (60,4%)	C. albicans n=21 (39,6%)	
<b>Tempo de internação prévia, média ± DP</b>	14,0 ± 17,8	18,2 ± 19,2	20,3 ± 15,9	0,681
<b>Tempo de internação pós-infecção, média ± DP</b>	16,5 ± 28,6	23,2 ± 22,0	30,1 ± 36,4	0,441
<b>Idade</b>				
Média ± DP	45,6 ± 22,9	41,5 ± 25,4	51,6 ± 17,6	0,120
Pediátrico (< 15 anos)	7 (13,5)	6 (18,8)	1 (4,8)	-
Adulto (16 a 59 anos)	32 (61,5)	19 (59,4)	14 (66,7)	-
Idoso (60 anos ou +)	13 (25,0)	7 (21,9)	6 (28,6)	-
<b>Sexo</b>				
Masculino	29 (55,8)	20 (62,5)	10 (47,6)	0,361
Feminino	23 (44,2)	12 (37,5)	11 (52,4)	0,285
<b>Unidade de internação</b>				
Emergência	3 (5,8)	2 (6,3)	1 (4,8)	0,819
Clínica Cirúrgica	5 (9,6)	2 (6,3)	3 (14,3)	0,328
Clínica Médica	10 (19,2)	4 (12,5)	6 (28,6)	0,143
UTI adulto	28 (53,8)	19 (59,4)	10 (47,6)	0,400
UTI neonatal	6 (11,5)	5 (15,6)	1 (4,8)	0,222
<b>Doenças de base e fatores risco</b>				
Diabetes	28 (53,8)	14 (43,8)	14 (66,7)	0,102
Infecção por HIV	2 (3,8)	0	2 (9,5)	0,066
Doença gastrointestinal	25 (48,1)	15 (46,9)	10 (47,6)	0,958
Doença pulmonar	8 (15,4)	3 (9,4)	5 (23,8)	0,151
Doença cardiovascular	2 (3,8)	0	2 (9,5)	0,075
Doença geniturinária	17 (32,7)	7 (21,9)	10 (47,6)	<b>0,049</b>
Doença autoimune	3 (5,8)	2 (6,3)	1 (4,8)	0,819
Doença tecido superficial	5 (9,6)	2 (6,3)	3 (14,3)	0,328
Neoplasia órgão sólido	7 (13,5)	5 (15,6)	2 (9,5)	0,521
Neoplasia hematológica	7 (13,5)	5 (15,6)	2 (9,5)	0,521
Grande queimado	3 (5,8)	2 (6,3)	1 (4,8)	0,819
Prematuridade/BPN	6 (11,5)	5 (15,6)	1 (4,8)	0,222
Neutropenia	8 (15,4)	6 (18,8)	2 (9,5)	0,359
Transplante de órgão/TMO	2 (3,8)	2 (6,3)	0	0,243
<b>Procedimentos invasivos</b>				
Cateter venoso central	46 (88,5)	29 (90,6)	17 (81,0)	0,309
Ventilação mecânica	35 (67,3)	22 (68,8)	13 (61,9)	0,607
Nutrição parenteral	29 (55,8)	17 (53,1)	12 (57,1)	0,774
Cateter urinário	47 (90,4)	28 (87,5)	19 (90,5)	0,738
Hemodíalise	10 (19,2)	3 (9,4)	7 (33,3)	<b>0,029</b>
Hemoterapia	31 (59,6)	19 (59,4)	12 (57,1)	0,872
Quimioterapia	7 (13,5)	4 (12,5)	3 (14,3)	0,851
Grande cirurgia	17 (32,7)	7 (21,9)	10 (47,6)	<b>0,049</b>
<b>Uso de antimicrobianos</b>				
Antibióticos sistêmicos (3 ou +)	47 (90,4)	26 (81,3)	21 (100,0)	<b>0,035</b>
Antifúngicos sistêmicos	41 (78,8)	23 (71,9)	18 (85,7)	0,239
<b>Uso de corticosteróides</b>	26 (50)	10 (31,3)	16 (76,2)	<b>0,001</b>
<b>Bacteremia prévia/concomitante</b>	15 (28,8)	10 (31,3)	5 (23,8)	0,556
<b>Febre (≥ 38°C)</b>	45 (86,5)	25 (78,1)	20 (95,2)	0,089
<b>Mortalidade</b>	23 (44,2)	14 (43,8)	9 (42,9)	0,949

DP: Desvio padrão; UTI: Unidade de terapia intensiva; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; BPN: Baixo peso ao nascer; TMO: Transplantado de medula óssea.

\* A tabela representa a análise de 53 isolados de *Candida* obtidos a partir de 52 pacientes com candidemia.



**Figura 1** – Distribuição dos isolados de *Candida não-albicans* (n=32) nos 52 episódios de candidemia ocorridos no HU/UFSC por ano do isolamento e unidade de internação. EMG: Emergência; CC: Clínica Cirúrgica; CM: Clínica Médica; UTI-NEO: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; UTI: Unidade de Terapia Intensiva Adulto.



**Figura 2-** Distribuição dos isolamentos de *Candida* (n=53) em hemoculturas por unidade hospitalar, HU/UFSC, 2009 a 2013. EMG: Emergência; CC: Clínica Cirúrgica; CM: Clínica Médica; UTI-NEO: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; UTI: Unidade de Terapia Intensiva Adulto.

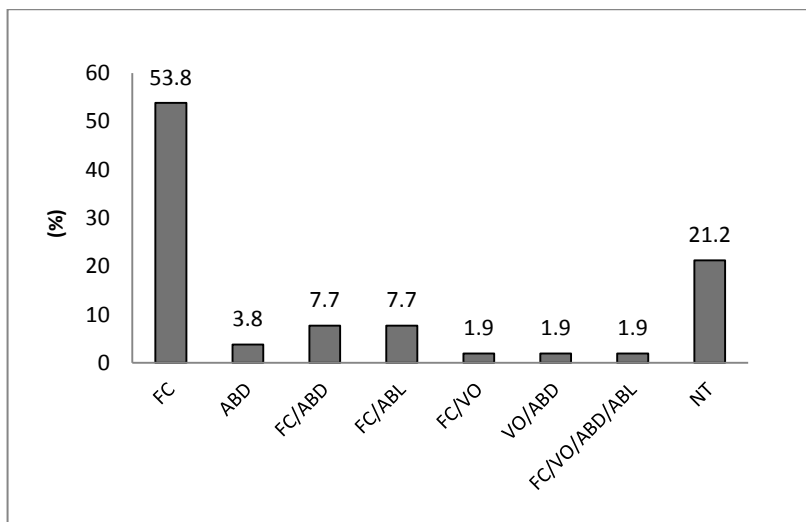


**Tabela II**

Indicadores hospitalares relacionados aos 52 episódios de candidemia ocorridos no HU/UFSC, de acordo com o ano.

	Ano				
	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Letalidade (%) , IC 95%</b>	<b>25,0 (0 - 25,0)</b>	<b>42,9 (14,3 - 57,2)</b>	<b>40,0 (13,3 - 60,0)</b>	<b>50,0 (27,8 - 66,7)</b>	<b>50,0 (12,5 - 75,0)</b>
Pacientes com candidemia (n°)	4	7	15	18	8
Óbitos de pacientes com candidemia (n°)	1	3	6	9	4
<b>DI de candidemia (/10.000 pacientes-dia) , IC 95%</b>	<b>0,63 (0,61 - 0,65)</b>	<b>0,96 (0,94 - 0,98)</b>	<b>ND</b>	<b>2,79 (2,77 - 2,83)</b>	<b>1,39 (1,36 - 1,41)</b>
Pacientes-dia (n°)	63965	72880	ND	64388	57586
Episódios de candidemia (n°)	4	7	15	18	8
<b>CSAF de Fluconazol (%)</b>	<b>75,0</b>	<b>83,8</b>	<b>66,7</b>	<b>88,9</b>	<b>87,5</b>
Cepas testadas (n°)	4	6	15	18	8
Cepas sensíveis ao antifúngico (n°)	3	5	10	16	7
<b>CSAF de Anfotericina B (%)</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>93,3</b>	<b>94,4</b>	<b>100,0</b>
Cepas testadas (n°)	4	6	15	18	8
Cepas sensíveis ao antifúngico (n°)	4	6	14	17	8
<b>CSAF de Voriconazol (%)</b>	<b>100,0</b>	<b>66,7</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>
Cepas testadas (n°)	4	6	15	18	8
Cepas sensíveis ao antifúngico (n°)	4	4	15	18	8

DI: Densidade de incidência; CSAF: Coeficiente de sensibilidade aos antifúngicos; IC: Intervalo de confiança; ND: Não disponível.



**Figura 3** – Frequência de uso dos antifúngicos na terapia dos 52 episódios de candidemia do HU/UFSC, 2009 a 2013. FC: fluconazol; ABD: anfotericina B em desoxicolato; ABL: anfotericina B complexo lipídico; VO: voriconazol; NT: não tratado.

## ANEXOS

### Anexo A – Conceitos e definições.

**Internação hospitalar:** Pacientes que são admitidos para ocupar um leito hospitalar por um período igual ou maior que 24 horas.

**Leitos de longa permanência:** leito hospitalar cuja duração média de internação é maior ou igual a 30 dias.

**Leitos de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI):** leitos destinados ao tratamento de pacientes graves e de risco que exigem assistência médica e de enfermagem ininterruptas, além de equipamentos e recursos humanos especializados.

**Leitos de Unidade neonatal (UTI ou unidade de cuidados intermediários):** São incluídos os recém-nascidos que preencham pelo menos um dos seguintes critérios:

- Peso ao nascimento < 1500g;
- Uso de assistência ventilatória (RN em ventilação mecânica sob intubação ou traqueostomia);
- Uso de cateter central (cateter central de inserção periférica - PICC, cateter umbilical, flebotomia, etc.);
- Pós-operatório;
- Presença de quadro infeccioso com manifestação sistêmica (ex.: pneumonia, sepse, enterocolite, meningite, etc.).

**Infecção hospitalar:** é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. Para ser considerada como hospitalar, a infecção:

- Não deve estar presente ou em incubação por ocasião da admissão;
- Se estiver em incubação à admissão, deve estar relacionada à prévia hospitalização na mesma instituição.
- Se estiver presente na admissão, deve estar temporalmente associada com prévia hospitalização ou a um procedimento realizado em instituição de saúde.

**Taxas de Infecção Hospitalar Gerais:** as taxas gerais de infecção têm sido consideradas um indicador grosseiro, pois não levam em conta os fatores de risco, como tempo de permanência, utilização de procedimentos invasivos ou gravidade, podendo indicar uma normalidade ou excedentes de IH que não existem.

**Taxa de Infecção Hospitalar:** calculada tomando como numerador o número de episódios de infecção hospitalar no período considerado e

como denominador o total de saídas (altas, óbitos e transferências) ou entradas no mesmo período.

**Taxa de Pacientes com Infecção Hospitalar:** calculada tomando como numerador o número de doentes que apresentam infecção hospitalar no período considerado, e como denominador o total de saídas (altas, óbitos e transferências) ou entradas no período.

**Risco de infecção hospitalar:** é variável e depende, dentre outras coisas, da idade, do estado imunitário, da doença de base e do tempo de internação. Este último fator detém grande importância, pois influi sobre os demais, potencializando-os (quando é grande) ou minimizando-os (quando é pequeno). Por isso, tem-se lançado mão de um outro conceito de incidência, que é a densidade de incidência.

**Densidade de incidência:** este tipo de medida aplica-se às populações cujos membros estejam expostos aos fatores de risco por períodos de tempo diferentes; pode-se dizer que constitui uma medida de incidência corrigida pelo tempo de exposição ao risco. Este indicador relaciona o número de indivíduos que mudaram de estado em relação a determinada doença (por exemplo, adquiriram-na) com o período de tempo que cada um foi observado, ao contrário dos índices tradicionais que relacionam os episódios ao total de pacientes expostos. Ao contrário da taxa de infecção hospitalar, é expressa por 1000 dias de exposição. A densidade é calculada para os principais procedimentos invasivos realizados nas unidades de terapia intensiva, onde é também utilizada para o cálculo da exposição global à infecção hospitalar. Sua grande vantagem é considerar a duração da exposição, fator que influencia diretamente a ocorrência das infecções hospitalares. A possibilidade de comparação entre instituições distintas, o que é difícil com os indicadores tradicionais, tem sido o aspecto mais positivo. O cálculo da densidade de incidência de infecção relacionada aos procedimentos invasivos tem sido utilizado com este propósito.

**Cateteres centrais:** inclui cateteres inseridos no sistema vascular com acesso ao sistema circulatório central, incluindo os seguintes vasos: artérias pulmonares, aorta ascendente, artérias coronárias, artéria carótida primitiva, artéria carótida interna, artéria carótida externa, artérias cerebrais, tronco braquiocefálico, veias cardíacas, veias pulmonares, veia cava superior e veia cava inferior.

**Distribuição percentual das infecções hospitalares por localização topográfica:** oferece uma avaliação, apesar de indireta, dos riscos inerentes aos procedimentos hospitalares. Entretanto, faz-se necessário obter outros indicadores mais específicos para dimensionar o risco

representado pelos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, em especial os invasivos.

**Infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS):** são infecções de consequências sistêmicas graves, bacteremia ou sepse, sem foco primário identificável, classificadas em infecções com hemocultura positiva (IPSCL) ou laboratorialmente confirmadas, e diagnosticadas somente por critérios clínicos (IPCSC). Há grande debate quanto à necessidade de vigilância de uma ou ambas as variedades. As IPCS com hemocultura positiva têm critério diagnóstico mais objetivo, e permitem comparações mais fidedignas entre hospitais. No entanto, a sensibilidade das hemoculturas é variável de acordo com práticas institucionais de hospitais e laboratórios, e é baixa em pacientes que já estão em uso de antimicrobianos. Já as infecções diagnosticadas clinicamente são de definição mais simples, mas apresenta grande teor de subjetividade, dificultando de modo substancial a comparação interinstitucional. Por estas razões é recomendado que, para adultos e crianças com mais de 28 (vinte e oito) dias, as infecções sejam subdivididas entre as IPCS laboratoriais e as IPCS clínicas. Os índices de IPCS clínica e laboratorial devem ser calculados e analisados separadamente. As IPCS laboratoriais podem servir para comparação dentro do próprio hospital, ou para avaliação interinstitucional. As IPCS clínicas são de coleta facultativa, e podem servir para avaliação local. Com finalidade prática, as IPCS serão associadas ao cateter, se este estiver presente ao diagnóstico.

**Infecção de corrente sanguínea secundária:** é a ocorrência de hemocultura positiva ou sinais clínicos de sepse, na presença de sinais de infecção em outro sítio. Neste caso, é notificado o foco primário, por exemplo, pneumonia, infecção do trato urinário ou sítio cirúrgico.

**Densidade de incidência de infecção primária da corrente sanguínea associadas ao uso de cateteres centrais:** O conceito de densidade de incidência traz um cálculo de taxa mais coerente, pois permite avaliar a intensidade de exposição de um paciente a um determinado fator de risco (no caso: ventiladores mecânicos, cateteres centrais e sondas vesicais de demora) e a consequente aquisição de infecções mais comumente associadas a estes fatores de risco (no caso: pneumonias, infecções sanguíneas e infecções urinárias), além de permitir a avaliação indireta da qualidade da assistência prestada aos pacientes. Este indicador permite uma avaliação indireta de itens potencialmente relacionados à aquisição das principais síndromes infecciosas nas unidades hospitalares: técnica de inserção e rotinas de manutenção de dispositivos invasivos, rotinas de desinfecção e troca de dispositivos

invasivos, normas de assistência em unidades de atendimento a pacientes críticos. Quanto menor este número, menos infecções estão acometendo os pacientes que utilizam cateteres venosos centrais.

**Distribuição percentual de microrganismos de infecções de corrente sanguínea:** o conhecimento da distribuição dos principais microrganismos causadores de infecção de corrente sanguínea em pacientes internados orienta ações educativas e favorece intervenções com vistas ao controle de patógenos-problema, e também permite identificar a distribuição de microrganismos que apresentam resistência a opções terapêuticas clássicas.

**Paciente-dia:** unidade de medida que representa a assistência prestada a um paciente internado durante um dia hospitalar. O número de pacientes-dia de um serviço em um determinado período de tempo é definido pela soma do total de pacientes a cada dia de permanência em determinada unidade.

**Paciente com Cateter Central-dia:** unidade de medida que representa a intensidade da exposição dos pacientes aos cateteres centrais. Este número é obtido através da soma de pacientes em uso de cateteres centrais, a cada dia, em um determinado período de tempo. No caso de Berçário de alto-risco devem ser incluídos neste número os pacientes em uso de cateteres umbilicais. Quando o paciente tiver mais do que um cateter central, este deverá ser contado apenas uma vez, por dia de permanência na unidade.

**Paciente com Ventilador Mecânico-dia:** unidade de medida que representa a intensidade da exposição dos pacientes aos ventiladores mecânicos. Este número é obtido através da soma de pacientes em uso de ventilador mecânica, a cada dia, em um determinado período de tempo.

**Pacientes com Sonda Vesical-dia:** unidade de medida que representa a intensidade da exposição dos pacientes à sonda vesical de demora. Este número é obtido através da soma de pacientes em uso de sondas vesicais de demora, a cada dia, em um determinado período de tempo.

**Taxa de mortalidade e de letalidade:** estes indicadores podem ser empregados para a avaliação epidemiológica das infecções hospitalares. A primeira é obtida dividindo-se o número de pacientes que faleceram com infecção hospitalar pelo total de saídas (altas, óbitos e transferências). Ela pretende medir o risco médio de um paciente morrer tendo adquirido infecção hospitalar. Já a taxa de letalidade correlaciona o número de pacientes que faleceram com infecção hospitalar pelo total de pacientes que apresentaram episódio de infecção hospitalar. Ela pretende fornecer uma medida da gravidade destas infecções na

instituição e indiretamente pode ser um indicador da qualidade da assistência prestada a esses pacientes.

**Coefficiente de Sensibilidade aos Antimicrobianos:** é calculado tendo como numerador o número de cepas bacterianas de um determinado microrganismo sensível a determinado antimicrobiano e como denominador o número total de cepas testadas do mesmo agente com antibiograma realizado a partir dos espécimes encontrados.

**Sistemas Ativos de Vigilância:** requerem um contato, com intervalos regulares, entre os profissionais que fazem o controle de infecções e as fontes de informação, constituídas pelas equipes de atendimento, laboratório e demais serviços de apoio. Os sistemas ativos de coleta de informação permitem um melhor conhecimento do comportamento dos agravos à saúde, tanto em seus aspectos quantitativos quanto qualitativos. No entanto, são geralmente mais dispendiosos, necessitando também uma melhor infraestrutura do serviço de controle.

**Ficha de Registro de Infecção Hospitalar:** é um elemento importante para o sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares, pois é a partir dos dados obtidos pela consolidação das informações que serão construídos os indicadores epidemiológicos, que permitirão avaliar a situação e a tendência do problema. A simplicidade ou complexidade da ficha de registro a ser adotada no hospital, a qualidade e a quantidade dos dados a serem obtidos e seu formato ou desenho dependerão muito de quais informações a CCIH está interessada em obter e trabalhar; do tipo de hospital e dos recursos disponíveis para consolidação e interpretação dos dados. Um conjunto mínimo de dados sobre cada paciente e cada infecção deverá ser coletado, sem o que não serão produzidas as informações mínimas requeridas para a vigilância epidemiológica das infecções hospitalares.

**Higienização das mãos:** A higienização das mãos tem como finalidades: remoção de sujidade, suor, oleosidade, pelos, células descamativas e microbiota da pele, interrompendo a transmissão de infecções veiculadas pelo contato; prevenção e redução das infecções causadas pelas transmissões cruzadas. Engloba a higienização simples, a higienização antisséptica, a fricção antisséptica e a antisepsia cirúrgica das mãos.

## Anexo B – Declaração de Ciência da Instituição.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
CAMPUS REITOR JOÃO DAVID FERREIRA LIMA - TRINDADE - CEP 88040-900 -  
FLORIANÓPOLIS / SC  
TELEFONE +55 (48) 3721-9164 - FAX +55 (48) 3721-8354

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins e efeitos legais que, objetivando atender as exigências para a obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, e como representante legal da Instituição, tomei conhecimento do projeto de pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CANDIDEMIAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2009 A DEZEMBRO DE 2013, e cumprirei os termos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares, e como esta instituição tem condição para o desenvolvimento deste projeto, autorizo a sua execução nos termos propostos.

Florianópolis, 02 de 11/2013

  
**Profº Carlos Alberto Justo da Silva**  
**Diretor Geral HU/UFSC**